

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

ÜBER EINE MODIFIZIERTE METHODE DES
SEKRETIN-PANKREOZYMIN-TESTS

ERFAHRUNGEN AN GESUNDEN, CHRONISCHEN
ALKOHOLIKERN UND PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HOLGER HAASE
aus Braunschweig

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

ÜBER EINE MODIFIZIERTE METHODE DES
SEKRETIN-PANKREOZYMIN-TESTS

ERFAHRUNGEN AN GESUNDEN, CHRONISCHEN
ALKOHOLIKERN UND PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HOLGER HAASE

aus Braunschweig

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Universität

Marburg am 28.2.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Oepen

Referent: Prof. Dr. Bode

Correferent: Prof. Dr. Schnell



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0086

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG	1
B. UNTERSUCHTE PATIENTEN	4
C. METHODIK	
I. <u>Vorbereitung des Patienten</u>	11
II. <u>Duodenalsonde</u>	11
III. <u>Untersuchungsgang</u>	11
1. Nicht stimulierte Sammlung	11
2. Sekretin - Injektionstest	11
3. Sekretin - Pankreozymin - Infusionstest	12
4. Analyse des Pankreassaftes	12
IV. <u>Bestimmungsmethoden</u>	
1. Vorbemerkungen	
2. Die Methoden im Einzelnen	
a) Bikarbonat	13
b) Trypsin	14
c) Chymotrypsin	15
d) Amylase	16
e) Lipase	18
f) Protein	20
g) Radioaktive Testlösung	21
D. ERGEBNISSE	
I. <u>Normalpersonen</u>	23
II. <u>Patienten mit Leberzirrhose</u>	25
III. <u>Alkoholiker</u>	26
IV. <u>Prüfung auf Quantität der Sammlung</u>	29

	Seite
E. DISKUSSION	
I. <u>Zur Standardisierung des Sekretin - Pankreozym - Tests</u>	30
1. Vorbereiten der Patienten	30
2. Stimulierung des Pankreas	30
3. Qualität und Quantität der Saftgewinnung	33
4. Auswahl der Parameter	35
II. <u>Sekretionsverhalten des Pankreas bei Gesunden -</u>	
<u>Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Untersucher</u>	36
III. <u>Exkretorische Pankreasfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose</u>	
1. Zum Ausmaß der Funktionsstörungen des Pankreas	38
2. Vorstellungen zur Pathomechanik der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Leberschäden	42
IV. <u>Exkretorische Pankreasfunktion bei chronischen Alkoholikern</u>	
1. Häufigkeit von Pankreasschäden durch Alkohol	46
2. Zur Wirkung von Äthanol auf die Bauchspeicheldrüse	48
F. ZUSAMMENFASSUNG	51
G. LITERATUR	53

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

Die Entwicklung des Sekretin - Pankreozymin - Tests durch die Pionierarbeiten von LAGERLÖF und AGREN (1) stellte einen entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz dar. Inzwischen ist diese direkte Untersuchung des Duodenalsaftes von der Mehrzahl der Untersucher als wertvoller Funktionstest anerkannt worden.

Die Handhabung des Sekretin - Pankreozymin - Tests durch die verschiedenen Forschungsgruppen war jedoch unterschiedlich; die Ansichten differieren besonders über Reihenfolge und Art der Stimulierung, Dosierung der Hormone und Auswahl der Parameter.

Während zahlreiche Untersucher (2, 13, 58, 64) eine oder mehrere Einzelinjektionen zur Stimulierung des Pankreas bevorzugen und Sekretin getrennt von Pankreozymin injizieren, ist WORMSLEY (60) von der größeren Wirksamkeit einer Mischinfusion überzeugt. Bedingt durch die unterschiedliche Wirksamkeit und Haltbarkeit der Hormonpräparate, wurden früher Dosierungen von 3 - 16 U/kg Körpergewicht verwendet, während heute 1 - 4 U/kg üblich sind. Manche Autoren (61) benutzen noch geringere Dosen (0,25 U/kg/h) oder stimulieren unabhängig vom Körpergewicht (2, 64). Auch die Dauer der Sammlung ist unterschiedlich; zwischen 10 und 90 Minuten lang wird der Duodenalsaft gewonnen.

Von den angloamerikanischen Forschern wie DREILING (13) wird eine Parallelsekretion der Enzyme vorausgesetzt, was zur alleinigen Bestimmung von Amylase und zur Ablehnung der Verwendung von Pankreozymin überhaupt geführt hat. Andere Autoren, wie RICK (51) und GOEBELL (20) fordern die Messung der Enzymausscheidung nach Pankreozymin, weil sie begründete Hinweise auf nicht paralleles Verhalten erkannten. Schließlich muß festgestellt werden, daß auch die Labormethoden zur Analyse des Duodenalsaftes nicht standardisiert sind (z.B. Verwendung verschiedener Substrate) .

Ein Beispiel mag die unmittelbaren Folgen der fehlenden Standardisierung des Sekretin - Pankreozymin - Tests verdeutlichen.

Die untere Normalgrenze ($\bar{x}$ -2s) für die sezernierte Menge Pankreassaft pro

Minute wird von den nachstehend aufgeführten Untersuchern wie folgt angegeben (in ml) :

AGREN / LAGERLÖF (1) : 3,62, AMMANN (2) : 1,0, BORDALO (9) : 1,87,
DREILING/ JANOWITZ (13) : 1,7, GOEBELL (20) : 1,8, SUN (58) : 2,25,
WORMSLEY (61) : 4,0.

Ein Vergleich dieser Werte erscheint unter den gegenwärtigen Bedingungen unmöglich zu sein, obwohl gerade dadurch ein wichtiger Beitrag zur Ätiologie der Pankreasinsuffizienz geleistet werden könnte. So seien hier nur regionale Unterschiede in der Form der Pankreasschädigung erwähnt, wie sie GOEBELL in einer Arbeit über Alkoholwirkungen am exokrinen Pankreas beschreibt (21) : in Frankreich führt Alkoholabusus meist zu calcifizierender Pankreatitis, in den U.S.A. findet man nach Alkoholmißbrauch, oft in Verbindung mit Mangelernährung, Pankreasschäden ohne Verkalkung, und in Deutschland führt Alkoholismus meist zu nicht verkalkenden Pankreatitiden.

Um die Gründe für diese Unterschiede zu erhellen und ein besseres Verständnis der Pathogenese exokriner Pankreasinsuffizienz zu erhalten, müßte eine einheitliche Untersuchungsmethode von den Forschern im In- und Ausland angewendet werden.

Diesem Wunsche entsprechend wurde nun vom EUROPEAN PANCREATIC CLUB in Brüssel ein standardisiertes Vorgehen zur Analyse des Pankreassaftes vorgeschlagen (MULTI CENTER STUDY), das die Grundlage für die folgenden Untersuchungen bildete.

Zunächst wurden die Normalgrenzen der exokrinen Pankreasfunktion klinisch gesunder Probanden verschiedener Altersstufen festgelegt und die mit der neuen Untersuchungsmethode gewonnenen Ergebnisse zu denen anderer Autoren in Beziehung gesetzt. Nach eingehender Diskussion etwaiger Verschiebungen der Grenzen schien es nun interessant, auch verschiedene Patientenkollektive dem modifizierten Sekretin - Pankreozymlin - Test zu unterziehen, wobei besonders das Verhalten des exokrinen Pankreas bei Kranken mit chronischem Alkoholabusus und Leberparenchymschäden nachgeprüft werden sollte.

Vermutungen über einen Zusammenhang bei Störungen an beiden Organen wurden durch verschiedene Untersucher teils erhärtet (17, 18, 24, 55, 56, 64) teils bezweifelt (2, 3), wobei besonders auf die Arbeiten von H. GOEBELL und CH. BODE hingewiesen werden soll, die im Stoffwechsel - Labor der Medizinischen Klinik der Universität Marburg nach systematischer Untersuchung eines ähnlichen Patientengutes Beziehungen zwischen Leber- und Pankreasschäden feststellen konnten (6, 22, 23).

So mag durch den zweiten Teil der Untersuchung, in dem Patienten mit Leber - zirrrose verschiedenen Ursprungs und chronische Alkoholiker auf die Funktion der Bauchspeicheldrüse geprüft wurden, ein weiterer Diskussionsbeitrag zur Korrelation zwischen pathologischen Veränderungen an der Leber und am Pankreas geliefert werden.

B. UNTERSUCHTE PATIENTEN

Insgesamt wurde von 58 Patienten der Pankreassaft gewonnen. Auf Grund klinischer, histologischer und laborchemischer Untersuchungen konnten 3 Gruppen unterschieden werden :

Gruppe I-Normalpersonen

(n = 33, s. Tab. 1)

Es wurden 16 Männer und 17 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren (20 - 70) untersucht. Die nicht in Tabelle 1 aufgeführten Personen waren 20 gesunde männliche und weibliche Studenten sowie Beschäftigte der Medizinischen Klinik in Marburg mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren. Anzeichen für chronischen Alkoholismus wurden nicht entdeckt, ebenso konnten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ausgeschlossen werden. Der in der Tabelle aufgeführte Personenkreis war meist mit unklaren Oberbauchbeschwerden zur ambulanten Behandlung in der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg erschienen.

Gruppe II-Patienten mit Leberzirrhose

(n = 12, s. Tab. 2)

6 Männer und eine Frau mit gesicherter Alkoholzirrhose sowie zwei Männer und drei Frauen mit einer Zirrhose kryptogenen Ursprungs bildeten diese Gruppe. Die Diagnose konnte bei 10 von 12 Patienten durch Laparoskopie und / oder Histologie (Leberpunktion) gesichert werden. Bei zwei Patienten waren entsprechende Eingriffe nicht möglich, da der Quick - Wert und die Thrombozytenzahl Störungen der Blutgerinnung vermuten ließen. In diesen beiden Fällen erfolgte die Einordnung in die Gruppe nach Anamnese, klinischem Befund und Labordaten. Der Altersdurchschnitt betrug 46 Jahre (29 - 63).

Gruppe III-Alkoholiker

(n = 13, s. Tab. 3)

In dieser Gruppe befanden sich 11 Männer und 2 Frauen mit einem täglichen Alkoholabusus von mehr als 100 Gramm. Eine Leberzirrhose oder sonstige schwere Leberschäden konnten sicher ausgeschlossen werden. Fünf der Männer hatten zusätzlich eine Pankreatitis im Krankheitsverlauf. Die Altersverteilung reichte von 31 - 70 Lebensjahre, der Mittelwert betrug 49.

Leider konnte nicht abgeklärt werden, ob die Patienten mit dem Tag der Aufnahme in die Medizinische Klinik in Marburg den Abusus einstellten, bzw. wie lange sie vor der Einweisung in die Klinik Abstinenz eingehalten hatten.

Eine genaue Aufschlüsselung ist den folgenden systematischen Darstellungen zu entnehmen (Tab. 1 - 3).

Tab. 1
Normalpersonen

Patient	Diagnosen	wichtige Befunde
Nr. 1 weibl. 52 Jahre	Cholelithiasis, Cholecystitis	Leber-Ca Fettleber
Nr. 4 männl. 22 Jahre	Zustand nach traumatischer Milzruptur	./.
Nr. 7 weibl. 54 Jahre	Diabetis mellitus, Adipositas Cholelithiasis	./.
Nr. 10 weibl. 22 Jahre	Chronische Glomerulonephritis euthyreote Struma	Orale Galle o.B.
Nr. 12 weibl. 38 Jahre	Adipositas	./.
Nr. 16 weibl. 45 Jahre	Euthyreote Struma	./.
Nr. 25 männl. 50 Jahre	Hypercholesterinämie	Pankreasszintigramm o.B.
Nr. 27 weibl. 37 Jahre	Depressive Verstimmung, Oberbauch- beschwerden nach Cholezystektomie	Amylase normal
Nr. 33 weibl. 40 Jahre	Postcholezystektomiesyndrom	./.
Nr. 38 männl. 48 Jahre	seit 20 Jahren Druckgefühl im Oberbauch	im Pankreasszintigramm unregelmäßige Aktivitätsan- reicherung, Amylase normal
Nr. 46 weibl. 52 Jahre	Verdacht auf chron. Hepatitis mit Cholestase, Cholezystektomie	Verdacht auf Choledocholithiasis, i.v. Galle o.B.
Nr. 48 männl. 42 Jahre	Verdacht auf M. Boeck	./.
Nr. 49 weibl. 56 Jahre	unklare Oberbauchbeschwerden	Amylase normal

Tab. 2

Zusätzliche Diagnose, Angaben zur Alkoholanamnese und wichtige Befunde bei Patienten mit histologisch bzw. laparoskopisch gesicherter Leberzirrhose. Die Befunde folgender klinisch-chemischer Untersuchungen sind angeführt, wenn sie außerhalb des Normalbereiches lagen (Normalwerte in Klammern) : Bilirubin (1 mg/100 ml), GOT (12 U/l), AP (40 U/l), Quick (100 %), γ -Globulin (10,5-21 rel %), Cholesterin (120-260 mg / 100 ml), Triglyzeride (175 mg / 100 ml)

Patient	Vorgeschichte	jetzige Diagnose	Bili	GOT	AP	Quick	γ -Glb	Chol	Trig
Nr. 9 männl. 33 Jahre	Alkoholabusus seit 1960	Alkoholzirrhose Australia-Antigen pos. Zieve-Syndrom	2,5	16	42			507	618
Nr. 13 weibl. 63 Jahre	./.	Leberzirrhose		17			28		
Nr. 22 männl. 48 Jahre	Alkoholabusus	Alkoholzirrhose Australia-Antigen pos.		47		60	27	283	
Nr. 29 weibl. 34 Jahre	Alkoholabusus 1970 Cholezystektomie Fettleber	Leberzirrhose, Cholestase	1,9	23		58		355	
Nr. 39 männl. 46 Jahre	1962 akute Hepatitis	Leberzirrhose, Diabetes mellitus	3,2	28		42	34		
Nr. 40 männl. 44 Jahre	./.	Leberzirrhose Diabetes mellitus	1,3		50	50	36		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Patient	Vorgeschichte	jetzige Diagnose	Bili	GOT	AP	Quick	γ-Glb	Trig
Nr. 42 weibl. 59 Jahre	Alkoholabusus chronische Hepa- titis	mittelknotige Leber- zirrhose		33		47	36	
Nr. 43 männl. 53 Jahre	Alkoholabusus	Australia-Antigen pos. Alkoholzirrhose	1, 3	16		59	28	
Nr. 44 männl. 42 Jahre	Alkoholabusus	Fettzirrhose Zieve-Syndrom	1, 3		44			3200
Nr. 55 männl. 29 Jahre	Alkoholabusus	Alkoholzirrhose mitteltropfige Leber- verfettung	1, 9	17	42		29	386
Nr. 57 männl. 58 Jahre	Alkoholabusus Alkoholhepatitis	Alkoholzirrhose Aszites	1, 8	57	76	61	30	
Nr. 60 weibl. 43 Jahre	chronisch aggressive Hepatitis	Leberzirrhose Diabetes mellitus		70	74		42	

Tab. 3

Jetzige Diagnose und wichtige Befunde bei chronischen Alkoholikern ohne Leberzirrhose. Der tägliche Alkoholkonsum der aufgeführten Patienten betrug 100 g oder mehr. Die Befunde folgender klinisch-chemischer Untersuchungen sind angeführt, wenn sie außerhalb des Normalbereiches lagen: Bili, GOT, AP, Quick, γ -Globulin, Cholesterin, Triglyceride.

Normalwerte s. Tab. 2.

Patient	Vorgeschichte	jetzige Diagnose	Bili	GOT	AP	Quick	γ -Glob.	Chol	Trig
Nr. 6 männl. 46 Jahre	./.	Hyperlipoproteinämie	1, 1	25			22		334
Nr. 11 weibl. 45 Jahre	Alkoholindizierter Leberparenchym- schaden	Hyperlipämie		68	230			360	1610
Nr. 28 männl. 36 Jahre	1970 Delirium tremens,weiterer Abusus	Cholelithiasis, chron. Pankreatitis, Pankreas röntgenologisch o.B.	1, 2		45			270	
Nr. 30 männl. 31 Jahre	./.	Fettleber	1, 3	14					340
Nr. 31 männl. 32 Jahre	Gewichtsabnahme	chronisch calzi- fizierende Pankreatitis							
Nr. 32 männl. 54 Jahre		spastische Emphysem- bronchitis, Fettleber				74		270	590

Tab. 3 (Fortsetzung)

Patient	Vorgeschichte	jetzige Diagnose	Bili	GOT	AP	Quick	γ - Glb.	Chol	Trig
Nr. 34 männl. 60 Jahre	./.	chron. atrophische Gastritis Fettleber	1,1	14		70			
Nr. 35 männl. 51 Jahre	starker Alkohol- abusus	chron. rez. Pankreatitis							252
Nr. 36 männl. 63 Jahre	starker Alkohol- abusus	Diabetes mellitus akute Pankreatitis	,						
Nr. 41 männl. 70 Jahre	Entzugsdelir, weiter reichlich Alkohol	Tachyarrhythmia abso- luta, Linksherz- insuffizienz, Alters- diabetes	1,1						
Nr. 53 männl. 46 Jahre	Gewichtsabnahme	chron. calcifizierende Pankreatitis, Diabetes mellitus, periporale Fibrose							
Nr. 56 weibl. 44 Jahre	rezidivierende Harn- wegsinfektionen	Lebervertfettung, Alkohol- hepatitis Adipositas							
Nr. 62 männl. 39 Jahre	Entzugsdelir 60 Zigaretten/d	Fettleber, ulcus ventriculi Hyperlipämie Adipositas					20	294	534

C. METHODIK

Der im folgenden Abschnitt beschriebene Pankreas - Funktionstest entspricht im Wesentlichen den Vorschlägen für eine sog. MULTI-CENTER-STUDY, wie sie der European Pancreatic Club 1971 auf einer Tagung in Brüssel beschlossen hat.

I. Vorbereitung des Patienten

Eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden vor Beginn der Untersuchung wurde sicher befolgt, während das ebenfalls ausgesprochene Rauchverbot nicht befriedigend kontrolliert werden konnte.

II. Duodenalsonde

Ein doppelläufiger Duodenalschlauch der Fa. RÜSCH wurde mit einer Infusionsleitung (SWEDEN SEATTLE Artif.-Kidney, innerer Durchmesser ca. 1 mm) versehen, die 15 cm distal des Pylorus endete und mit einer Austrittsöffnung für die Markierungsflüssigkeit (s.u.) versehen war.

III. Untersuchungsgang (s. Abb. 1)

1. Nicht stimulierte Sammlung

Der dreiläufige Schlauch wurde unter Röntgenkontrolle in die gewünschte Position gebracht (Spitze im unteren horizontalen Schenkel der C-Schlinge). Während der folgenden 30 Minuten wurde in Rechtsseitenlage Magen- und Duodenalsaft gesammelt. Für die weitere Untersuchung war diese Fraktion unbrauchbar und wurde daher verworfen.

Eine anschließende intramuskuläre Injektion von 1000 μg Vitamin B₁₂ (Cytobion[®], Merck) diente zur Absättigung der Cobalamin - Depots.

2. Sekretin - Injektionstest

Nach intravenöser Injektion von Sekretin (GIH Research Unit, Karolinska Institut, Stockholm / Schweden), Dosis : 1 klinische Einheit / kg Körpergewicht, begann die Sammlung von sechs 10 Min. - Fraktionen (Nr. 1 - 6). Um eine Verunreinigung durch Magensaft zu vermeiden, wurde dieser während der Sammlung in regelmäßigen Intervallen abgesaugt.

30 Minuten nach der Sekretin - Injektion begann die Infusion der Markierungs-
lösung durch den zusätzlichen Kunststoffschlauch. Mit einer Infusionspumpe der
Fa. BRAUN, Melsungen, konnte für die restliche Dauer der Sammlung, d.h.
90min lang, eine Infusionsrate von 30 ml/h aufrecht erhalten werden.

Die verwendete Testlösung bestand aus ^{57}Co -markiertem Vitamin B_{12} (The
Radiochemical Centre, Amersham / Buchler & Co., Braunschweig), gelöst in
physiologischer NaCl. Die Aktivität wurde so gewählt, daß die Impulsraten bei
der Messung in einem günstigen Bereich lagen (ca. 0,5 - 1,0 μCi ^{57}Co Vit. B_{12}
in 100 ml infundierter Flüssigkeit).

3. Sekretin - Pankreozym - Infusionstest

60 Minuten nach der Sekretin - Injektion wurde die Infusion eines Gemisches aus
Sekretin und Cholezystokinin - Pankreozym (CCK - PZ, GIH-Research Unit,
Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) begonnen. Dauer der Infusion :
60 min., infundierte Menge : 30 ml, Dosis : je 1 klin. Einheit / kg Körpergewicht /
Stunde, Sammlung des Duodenalsaftes in weiteren sechs Fraktionen à 10 min.;
auch hier wurde der Magensaft abgesaugt und verworfen.

4. Analyse des Pankreassaftes

Das Duodenalsekret wurde in eisgekühlten, graduierten Meßzylindern aufgefangen.
Durch Zentrifugieren einer ausreichenden Menge jeder Fraktion (Kühlzentrifuge
SORVAL RC-2, 5000xg) konnte der Zelldetritus entfernt werden.

Von jeder 10 Min.-Fraktion (Nr. 1 - 12) wurden nun Volumen, Bikarbonat-
konzentration und der grobe pH-Wert bestimmt.

Nach Vereinigung der Fraktionen 1 - 12 zu sechs 20-Minuten-Fraktionen
(1 + 2 = A, 3 + 4 = B usw.) konnte nun mit den Bestimmungen der Enzyme
begonnen werden. Dabei wurden Trypsin, Chymotrypsin, Amylase und Lipase
untersucht. Gleichzeitig fand die Messung des Proteingehalts und der Radio-
aktivität in den einzelnen Fraktionen statt.

Wegen der geringen Haltbarkeit der Enzyme (20) wurden sämtliche Unter-
suchungen am gleichen Tag vorgenommen.

Sekretin - Pankreozymin - Test

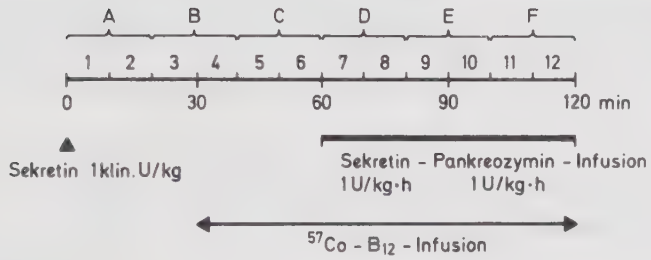


Abb. 1

Zeitlicher Ablauf des Sekretin - Pankreozymin - Tests

IV. Bestimmungsmethoden

1. Vorbemerkungen

Jede Meßmethode wurde vor Anwendung auf Reproduzierbarkeit, Proportionalität zur Substratmenge und Linearität geprüft. Dabei wurden folgende Variations -
koeffizienten v_k (in %) für die einzelnen Parameter gefunden (Reproduzierbar-
keit):

Bikarbonat : 0,93 %, Trypsin : 2,88 %, Chymotrypsin : 2,42 %, a

Lipase : 3,86 % und Protein : 2,46 %.

Die Bestimmungen erfolgten bei einer Temperatur von 25 °C (im Wasserbad,
bzw. in thermostatisierten Klüvetten).

2. Die Methoden im Einzelnen

a) Bikarbonat (nach Hodes (33), modifiziert)

Prinzip : Eine überschüssige Menge HCl wird der Probe hinzugefügt. Durch Erhitzen auf 100 °C entweicht das CO₂. Die restliche Säure wird nun mit NaOH auf pH 7,4 rücktitriert.

Der Gehalt an Bikarbonat ist äquivalent zur Differenz zwischen zugefügter Säure und der Menge NaOH, die bei der Titration verbraucht wurde.

Geräte: Titrator TTT 1,

Auto - Burette ABU 1a

der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen

Reagenzien:

0,1 n HCl (titriert)

0,1 n NaOH, CO₂ - frei

Aqua bidest.

Ausführung: 15 Meßansätze werden wie folgt hergestellt:

Ansatz 1 - 12 : 100 µl Duodenalsaft der jeweiligen Fraktion

10 ml einer 0,002 n HCl

Ansatz 13 - 15: 10 ml 0,002 n HCl (Leerwert)

Erhitzen im Wasserbad (100 °C) für 15 Min., Abkühlung unter fließendem Kaltwasser. Automatische Rücktitration mit 0,1 n NaOH bis pH 7,4.

Berechnung:

- 1.) Bildung des Mittelwertes aus Ansatz 13 - 15.
- 2.) Berechnung der Differenz D zum Mittelwert aus 1.) für jede Fraktion:
 $D = \mu\text{l } 0,1 \text{ n NaOH-Verbrauch im Leerwert minus } \mu\text{l } 0,1 \text{ n NaOH-Verbrauch in der Probe.}$
- 3.) D ist direkt ein Maß für den Bikarbonatgehalt der Probe (in mVal/l).
Einzige Voraussetzung ist die exakte Einstellung des 0,1 n NaOH-Titers.

b) Trypsin

Prinzip: Bei 247 nm absorbiert N α -p-Toluolsulfonyl-L-Argininmethylester (TAME) schwächer als N α -p-Toluolsulfonyl-L-Arginin (35). Durch einen kinetischen Test kann die Hydrolyse des Esters durch Trypsin photometrisch verfolgt werden.

Das pH-Optimum der Reaktion liegt bei pH 8,1, die optimale Substratkonzentration beträgt 1 mM. Zur Stabilisierung des Enzyms werden Ca-Ionen (10 mM) zugesetzt.

Geräte: Spektralphotometer PM Q II/M 4 Q III (Fa. ZEISS) temperierbarer Küvettenhalter, Quarzküvetten (Schichtdicke 1 cm), Wasserbad 25 °C.

Die Extinktion wird mit einem an das Spektralphotometer angeschlossenen Schreiber (Kompensationsschreiber R 511, Fa. SERVOGOR) für die Dauer der Reaktion registriert.

Reagenzien:

1. Trispuffer (46 mM, pH 8,1 ; 11,5 mM CaCl₂)

2,78 g Tris-hydroxymethyl-aminomethan (Tris) der Fa. E. MERCK, Darmstadt, reinst, in 400 ml Aqua bidest. lösen, 12,8 ml 5 %ige (w/v) Calciumchlorid -
- Lösung zugeben, mit 1 n HCl auf pH 8,1 einstellen. Auffüllen mit Aqua bidest.

auf 500 ml. Haltbarkeit im Kühlschrank bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ mindestens ein Jahr.

2. Substratlösung (10 mM)

37,9 mg N α -p-Toluolsulfonyl-L-Argininmethylester-hydrochlorid (TAME) in 10 ml Aqua bidest. lösen. (FLUKA AG, Schweiz). Haltbarkeit bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ mindestens 2 Wochen.

Ausführung:

Nacheinander 2,6 ml Trispuffer und 0,3 ml Substratlösung in eine Küvette pipettieren, 50 μl Duodenalsaft hinzugeben, gut durchmischen.

Messung bei 247 nm, Aufzeichnung der Extinktion durch Schreiber über 2 Minuten.

Berechnung:

Sie erfolgte nach der Formel

$$U/\text{ml Probe} = 109 \times \Delta E/\text{min.},$$

d.h. Ausscheidung (U/min)

$$= \frac{\text{Konz. (U/ml)} \times \text{Gesamtvolumen der Fraktion}}{20}$$

c) Chymotrypsin

Prinzip: Bei 256 nm absorbiert N-Benzoyl-L-Tyrosin wesentlich schwächer als N-Benzoyl-L-Tyrosin mit dissoziierter Carboxylgruppe (35).

N-Benzoyl-L-Tyrosinäthylester (BTEE) verhält sich wie undissoziiertes

N-Benzoyl-L-Tyrosin. Die spezifische Hydrolyse des Esters durch Chymotrypsin kann photometrisch verfolgt werden. Das pH-Optimum der Reaktion liegt bei pH 7,8, die optimale Substratkonzentration beträgt 0,5 mM. Zur Stabilisierung des Enzyms werden Ca-Ionen (50 mM) zugesetzt.

Geräte: siehe b) Trypsin

Reagenzien:

1. Trispuffer (80 mM, pH 7,8 ; 0,1 M CaCl_2)

4,84 g Tris-Hydroxymethyl-aminomethan (Tris), reinst, in 300 ml Aqua bidest. lösen, 110 ml 5 %ige (w/v) Calciumchloridlösung zugeben, mit 1 n HCl auf pH 7,8 einstellen. Auffüllen mit Aqua bidest. auf 500 ml.

Haltbarkeit im Kühlschrank bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ mindestens ein Jahr.

2. Substratlösung (1,07 mM)

16,8 mg N-Benzoyl-L-Tyrosinäthylester (BTEE, FLUKA AG, BUCHS, Schweiz)
in 50 ml 50 %igem Methanol (50 ml Aqua bidest. und 63 ml Methanol p.a.)
lösen. Haltbarkeit bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ mindestens vier Wochen.

Ausführung:

Nacheinander 1,5 ml Trispuffer und 1,4 ml Substratlösung in eine Küvette pipettieren. 50 μl Duodenalsaft hinzugeben, gut durchmischen.

Dann Messungen bei 256 nm gegen Luft. Aufzeichnung der Extinktion durch Schreiber über 2 Minuten.

Berechnung:

Für die verwendeten Testvolumina gilt:

$$U / \text{ml}_{\text{Probe}} = 61 \times \Delta E / \text{min},$$

d.h. Ausscheidung (U / min,)

$$= \frac{\text{Konz. (U/ml)} \times \text{Gesamtvolumen der Fraktion}}{20}$$

d) Amylase

Prinzip: α -Amylase erzeugt aus Stärke Oligosaccharide und Maltose, deren reduzierende Endgruppen bei hoher Temperatur 3,5-Dinitrosalicylsäure zu Aminosalicylsäure umwandeln (50). Das Reaktionsprodukt kann bei 546 nm photometriert werden.

Geräte:

Spektralphotometer PM QII/M4 QIII

Wasserbäder mit 25°C und 100°C .

Reagenzien:

1. Phosphatpuffer

1,97 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ werden mit 1,23 g KH_2PO_4 in 65 ml phys. NaCl gelöst.

Nach Zugabe von 800 ml Aqua bidest. wird mit 1/10 n NaOH der pH auf 6,9 eingestellt. Dann Auffüllen mit Aqua bidest. auf 1000 ml.
Haltbarkeit im Kühlschrank (0 - 4 °C) ein Jahr.

2. Stärkelösung

1 g Stärke, löslich nach Zulkowsky (MERCK) wird mit Phosphatpuffer (Lsg. 1) auf 100 ml aufgefüllt.
Die Lösung wird täglich frisch angesetzt.

3. Dinitrosalicylsäure - Lösung

10 g Dinitrosalicylsäure und 300 g Kalium - Natrium - Tartrat (Fa. MERCK) werden mit 300 ml Aqua bidest. und 400 ml 1 n NaOH vorsichtig erhitzt, bis die Lösung klar ist. Dann mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.
Haltbarkeit in dunklen Flaschen sechs Monate (CO₂ - frei).

4. Maltose - Standard - Lösung

100 mg wasserfreie Maltose werden mit Phosphatpuffer (Lsg. 1) auf 100 ml aufgefüllt.
Haltbarkeit bei 4 °C in dunklen Flaschen 2 - 3 Wochen.

Ausführung :

In 12 verschließbare Glasröhrchen pipettieren:

1 ml Phosphatpuffer

1 ml Stärkelösung

50 µl 1 : 100 verdünnter Duodenalsaft der jeweiligen Fraktion. Zwei Blindwerte (ohne Saft) mitführen. Mischen, dann Inkubation bei 25 °C für exakt 10 Min. (Stoppuhr).

Hinzugabe von 2 ml Dinitrosalicylsäure - Lösung, zusätzlich 50 µl Duodenalsaft zu den Leerwerten. Mischen, Verschuß der Röhrchen mit Glasstopfen, 5 Min. im Wasserbad kochen. Abkühlen unter fließendem Kaltwasser.

Proben und Blindwerte bei 546 nm in 1 cm Quarzküvetten gegen H_2O innerhalb 60 Minuten messen.

Maltose - Standard - Kurve (Durchführung alle 2 Monate)

Fünf Testansätze mit 0,2 - 1,0 ml Maltose - Standard - Lösung, jeweils mit Phosphatpuffer auf 1,05 ml aufgefüllt, werden mit 1,0 ml Stärkelösung und 2,0 ml Dinitrosalicylsäure - Lösung versetzt. Ein Blindwert ohne Maltose - Standard - Lösung wird mitgeführt.

Weiterer Verlauf wie bei Enzymmessung.

Berechnung:

Die Steigung der Maltose - Standard - Kurve ergibt sich aus dem Quotienten

$$F = \frac{\mu \text{ Mol Maltose (} = \mu \text{ Mol reduz. Gruppen i.A.)}}{\text{Extinktion (Standard - Blindwert)}}$$

Daraus folgt:

Konzentration der Amylase (U / ml) = $2 (AE - AE_L) \times F \times \text{Verdünnung}$
d.h.

Ausscheidung Amylase (U / min) = $\frac{\text{Konz. (U / ml)} \times \text{Gesamtv. der Fraktion}}{20}$

e) Lipase

Prinzip:

Lipase hydrolysiert die Ester - Bindung der Triglyzeride in α - Stellung (16). Die Geschwindigkeit der Spaltung ist proportional zur Aktivität des Enzyms und kann durch laufende Rücktitration der festgesetzten H^+ - Ionen erfaßt werden (sog. " pH - stat - Verfahren "). Die Enzymaktivität wird demnach kinetisch erfaßt.

Geräte:

Automatischer Titrator TTT1, Auto - Burette ABU 1a und Titrigraph SBR 2c
(alle Fa. RADIOMETER, Kopenhagen)

Wasserbad 25 °C

Ultraturrax Tp 18/2 (Fa. JUNKE & KUNKEL KG, Stauffen / Breisgau)

Reagenzien:

1. Trispuffer

Eine Lösung von Tris - hydroxymethyl - aminomethan (Tris), 5 mM CaCl_2 (0,02 M) und NaCl (0,04 M) auf pH 9,0 einstellen.

2. Substrat (Olivenölemulsion)

400 ml Gummi arabicum (10 % w/v, Kühschrantemperatur, DAB 7, MERCK) mit 20 g zerstoßenem Eis (aus Aqua bidest.) für 2 Min. emulgieren (Ultra - turrax). 70 ml Olivenöl (Oleum olivarum, extra vierge, DAB 7, MAINLAND GmbH, Frankfurt) langsam während weiterer kontinuierlicher Durchmischung zusetzen, danach noch 7 Min. emulgieren.

Haltbarkeit bei 4 °C : 1 - 2 Wochen.

3. Gallensalzlösung

4 g Na - Glykocolat und 4 g Na - Taurocholal (beide Fa. SCHUCHARDT, München) mit Aqua bidest. auf 100 ml auffüllen.

Ausführung:

Folgende Substanzen in ein Becherglas füllen:

2,5 ml Aqua bidest.

2,5 ml Olivenölemulsion (Lsg. 2)

2,25 ml Trispuffer (Lsg. 1)

125 µl Gallensalzlösung (Lsg. 3).

Die Temperatur wird mit Hilfe eines doppelwandigen, temperierbaren Becher - glashalters auf 25 °C gehalten.

Mit Magnetrührer mischen, auch während der folgenden Titration. 50 µl Duodenal - saft, 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, zugeben, mit automa - tischem Titrator für ca. 3 Min. bei pH 9,1 titrieren (pH - stat - Methode).

Der Verbrauch an 0,1 n NaOH wird mit Schreiber kontinuierlich registriert.

Um die Spontanabspaltung des Substrates zu erfassen, wird über 45 min ein Meß - ansatz ohne Duodenalsaft titriert: Bestimmung des " Schleichs ".

Berechnung:

1 internationale Einheit (IE) Lipase setzt 1 Mol Fettsäure pro Minute frei. Aus der am Schreiber registrierten Geschwindigkeit des NaOH - Verbrauchs (1 % Kolbenvorschub pro 2 min (K) entsprechen $0,25 \mu \text{ Mol}$) ergibt sich demnach direkt die im Testansatz enthaltene Enzymmenge:

Konzentration Lipase (U / ml) = (K - Schleich) x Verdünnung x 2,5 d.h.

Ausscheidung (U / min) =
$$\frac{\text{Konz. (U / ml) x Ges.-Vol. der Fraktion}}{20}$$

f) Protein

Prinzip:

Weichselbaums Biuret - Reagenz ergibt mit Protein einen Kupfer - Tartrat - Komplex, dessen Absorption photometrisch registriert werden kann. Die Extinktion ist ein direktes Maß für die Konzentration der Peptid - Bindungen im Ansatz (4).

Geräte:

Photometer 1100 M (Fa. Eppendorf),

2 - cm - Vollküvetten

Reagenzien:

Weichselbaums Biuret - Reagenz, Art 1913 (MERCK); Zusammensetzung :

9 g KNa - Tartrat x 4 H_2O , 400 ml 0,2 n NaOH, 3 g CuSO_4 x 5 H_2O ,

5 g KJ ad 1 Liter 0,2 n NaOH.

Ausführung:

Nacheinander in jeweils ein Glasröhrchen pipettieren:

Ansatz 1 " Extinktion Probe "

1,5 ml Aqua bidest.

2,5 ml Weichselbaum - Reagenz

1,0 ml Duodenalsaft der jeweiligen Fraktion

Ansatz 2 " Extinktion Saft "

4,0 ml Aqua bidest.

1,0 ml Duodenalsaft der entsprechenden Fraktion

Ansatz 3 " Extinktion Weichselbaum "

2,5 ml Aqua bidest.

2,5 ml Weichselbaum - Reagenz

Nach 30 Min. Inkubation bei Zimmertemperatur:

Messung im Photometer bei 546 nm in 2 cm Vollküvetten gegen H₂O.

Berechnung:

$$\Delta E = \text{Extinktion}_{\text{Probe}} - (\text{Extinktion}_{\text{Saft}} + \text{Extinktion}_{\text{Weichselbaum}})$$

daraus folgt

$$\text{Konzentration Protein (mg / ml)} = 8,75 \times \Delta E$$

d.h.

$$\text{Ausscheidung Protein (mg / min)} = \frac{\text{Konz. (mg / ml)} \times \text{Ges. Vol. d. Frakt.}}{20}$$

g) Radioaktive Testlösung (Marker)

Prinzip:

Nach Absättigung der Körperdepots mit Vitamin B₁₂ wird eine Testlösung, die radioaktiv markiertes Cobalamin enthält, durch einen Kunststoffschlauch (s.o.) dem sezernierten Duodenalsaft kontinuierlich beigemischt und durch die Duodenalsonde mit dem Pankreassekret zurückgewonnen. Mit einem Szintillationszähler wird eine bestimmte Menge Duodenalsaft in Relation zu reiner Testlösung auf Strahlungsaktivität gemessen, um eine Aussage über die Quantität der Sammlung machen zu können.

Geräte:

Tri - Carb - Liquid - Scintillation - Spectrometer, Series 314 A PACKARD Instr. Comp. Inc., La Grange, Illinois, USA (Bohrlochkristall, modifiziert).

Reagenzien:

1) CYTOBION[®] MERCK (1 ml wässrige Lösung enthält 1000 µg Vit. B₁₂ - Cyanokomplex)

2) ⁵⁷Co - Cyanocobalamin B.P. (the RADIOCHEMICAL CENTRE, Amersham), spezifische Aktivität 10 µ Ci / ml, mit phys. NaCl auf 1 µ Ci / 100 ml verdünnt (= Testlösung).

Ausführung:

- Infusion der Testlösung und Sammlung des Duodenalsaftes siehe Kap. C II, III -
Von jeder Fraktion werden nach kräftigem Mischen 2 ml Saft in ein Meßröhrchen
pipettiert.

Nach Messung des Leerwertes ohne Duodenalsaft wird sowohl die Aktivität dieser
Proben als auch die von 2 ml reiner Testlösung im Szintillationszähler bestimmt.

Berechnung:

(1 Min. Zähldauer bei 7,3 KV)

Aktivität / Ges.-Vol. der Fraktion (counts / min) =

$$\text{Akt.} / 2 \text{ ml (cpm)} - \text{Leerwert} \times \text{Ges.-Vol.} \times 0,5$$

Dieser Wert wird zur Aktivität der Infusionslösung in Bezug gesetzt und die
Ausbeute in Prozent angegeben.

D. ERGEBNISSE

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit einem Tischcomputer der Firma OLIVETTI, Frankfurt / Main unter Zuhilfenahme der wissenschaftlichen Tabellen " Documenta Geigy ", 6. Auflage 1960 der Firma J.R. GEIGY AG, Basel.

I. Normalpersonen

Sämtliche Meßergebnisse wurden logarithmiert, sowie $\overline{\log x}$, $s_{\log x}$, $\overline{\log x} - 2s_{\log x}$ und $\overline{\log x} + 2s_{\log x}$ bestimmt. Durch Delogarithmieren konnten der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und damit die obere und untere Normalgrenze festgelegt werden (s. Tab. 5 und 6).

Für das Volumen wurde jeweils die Durchschnittsmenge aller Fraktionen 1 - 6 bzw. A - C) der Sekretin - stimulierten ersten 60 Minuten bestimmt. Bei den Berechnungen für Bikarbonat - Konzentration und -ausscheidung diente der höchste von sechs 10 - Minuten - Werten in der ersten Stunde (1 - 6) zur Festlegung der Maximalsekretion, während für die Berechnung der maximalen Ausscheidung von Enzymen und Gesamtprotein der größte Meßwert der drei 20 - Minuten - Fraktionen D, E oder F in den Sekretin - Pankreozymin - stimulierten zweiten 60 Minuten herangezogen wurde.

Diese Fraktionen kamen zur Auswahl, weil sie geringe Schwankungen der Ergebnisse mit optimalen Beurteilungsmöglichkeiten des Parameters verbanden.

Zur Ergänzung werden in Tab. 5 und 6 zusätzlich sowohl Volumen und Bikarbonat nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion als auch Enzyme und Gesamtprotein nach Sekretin - Injektion angeführt. Abweichend wurde für die Berechnung der mittleren Saftmenge nur die Fraktion D (9 + 10) herangezogen, da hier die geringste Streuung zu verzeichnen war. Sonst erfolgte die Auswahl der Fraktionen wie oben beschrieben.

Tab. 5

Durchschnittswerte $\bar{x}$ der maximalen Ausscheidung bzw. Konzentration und untere Normalgrenzen $\bar{x} - 2s$ der exokrinen Pankreasfunktion nach Sekretin - Injektion (1 clin. U. / kg Körpergewicht) bei Gesunden

Meßgröße	Einheit	$\bar{x}$	$\bar{x} - 2s$	
Volumen	ml / min	5,0	3,3	Mittelwert aus Fraktion 1 - 6
Bikarbonat	mVal / l	95	73	} höchste 10-Min.- Einzel- fraktion
Bikarbonat	μ Val / min	510	336	
Trypsin	U / min	169	65	} höchste 20 - Min. - Einzel- fraktion
Chymotrypsin	U / min	69	23	
Amylase	U / min	652	225	
Lipase	U / min	1745	502	
Protein	mg / min	9,6	2,9	

Tab. 6

Durchschnittswerte $\bar{x}$ der maximalen Ausscheidung bzw. Konzentration und untere Normalgrenze $\bar{x} - 2s$ der exokrinen Pankreasfunktion während Sekretin - Pankreozymin - Infusion (je 1 clin. U. / kg KG / h) bei Gesunden

Meßgröße	Einheit	$\bar{x}$	$\bar{x} - 2s$	
Volumen	ml / min	7,5	5,0	Fraktion D
Bikarbonat	mVal / l	85	63	} höchste 10 - Min. Einzelfraktion
Bikarbonat	μ Val / min	625	425	
Trypsin	U / min	324	152	} höchste 20 - Min. Einzelfraktion
Chymotrypsin	U / min	125	57	
Amylase	U / min	1199	498	
Lipase	U / min	3065	1094	
Protein	mg / min	17,3	6,5	

Diese Werte dienten zur Beurteilung des exokrinen Pankreas der folgenden Patientenkollektive, wobei jeweils die entsprechenden Fraktionen der Parameter verglichen wurden.

II. Patienten mit Leberzirrhose

Bei dieser und den folgenden Patientengruppen wurden zusätzlich Berechnungen der Signifikanzschranken etwaiger Abweichungen von der Norm durchgeführt (t - Test nach STUDENT).

1. Volumen

Sowohl bei Patienten mit kryptogener Zirrhose ($p < 0,0125$) als auch bei den Alkoholzirrhosen ($p < 0,0025$) war die Ausscheidung des Duodenalsaftes nach Sekretin signifikant erhöht (Abb. 2). 50 Prozent aller Werte lagen über der oberen Normalgrenze, einige Patienten schieden bis zum Vierfachen des mittleren normalen Volumens aus, was besonders bei den Alkoholzirrhosen zu beobachten war, deren Flüssigkeitsbildung im Mittel fast doppelt so hoch lag wie bei den Normalpersonen.

2. Bikarbonat

Die Bikarbonatsekretion war sowohl nach Sekretin - Injektion (p_1) als auch nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion (p_2) signifikant erniedrigt, wobei neben den Alkoholzirrhosen ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) der Unterschied zum Normalkollektiv besonders bei den Zirrhosen kryptogenen Ursprungs deutlich wurde ($p_1 < 0,0005$; $p_2 < 0,0025$, s. Abb. 3 u. 4). 3 von 5 Patienten konnten die untere Grenze der Bikarbonatsekretion eines Gesunden nicht erreichen; die Verminderung betrug im Mittel 20 %.

3. Trypsin

Die Meßwerte für die Patienten mit Alkoholzirrhose lagen sämtlich im Normbereich (Abb. 5), aber 2 von 5 Patienten mit kryptogener Zirrhose sezernierten nur 1/3 der mittleren normalen Trypsin - Menge. Wegen der geringen Größe des Kollektivs kann diese Einschränkung aber nicht als signifikant bezeichnet werden ($p < 0,15$).

4. Chymotrypsin

Auch hier konnte keine statistisch gesicherte Aussage gemacht werden (Abb. 6);

nur war die festgestellte Einschränkung der Sekretion bei den kryptogenen Zirrhosen etwas deutlicher als bei Trypsin ($p < 0,10$).

5. Amylase

Bereits nach Sekretin - Injektion konnte eine Einschränkung der Ausscheidung um 27 % bei den kryptogenen Zirrhosen festgestellt werden (Abb. 7), während sich die Werte für die Alkoholzirrhosen im Normalbereich bewegten. Nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion jedoch zeichnete sich eine signifikante Einschränkung ($p < 0,0005$) der Amylase - Ausscheidung bei den Erstgenannten ab (Abb. 8). Durchschnittlich 39 % weniger Amylase wurde ausgeschieden.

6. Lipase

Hier war ebenfalls eine deutliche Einschränkung der Ausscheidung festzustellen (Abb. 9). Neben den kryptogenen Zirrhosen ($p < 0,05$), die eine Verminderung von 41 % zeigten, besonders signifikant bei den Alkoholzirrhosen ($p < 0,01$), deren mittlere Ausscheidung 33 % unter der des Normalkollektivs lag.

7. Protein

Sämtliche Meßwerte lagen im Normbereich (Abb. 10), lediglich zwei (16 %) an der unteren Grenze.

III. Alkoholiker

1. Volumen

Hier war eine überwiegende Gruppierung im oberen Normbereich zu bemerken, während die Alkoholiker mit Pankreatitis eine signifikante Einschränkung der Flüssigkeitsbildung aufwiesen ($p < 0,025$), die nur noch 74 % des vergleichbaren Normalkollektivs betrug (Abb. 2). Im Gesamtkollektiv wurden aber nur 6 % weniger als die mittlere normale Menge Pankreassaft ausgeschieden.

2. Bikarbonat

Die Alkoholiker ohne Pankreatitis zeigten sowohl nach Sekretin - Injektion als

auch bei Sekretin - Pankreozymin - Infusion eine normale Bikarbonat - Konzentration und -Ausscheidung mit Streuung um den Mittelwert. Über die Hälfte der Patienten mit zusätzlicher Pankreatitis ließ eine deutliche Verminderung der Bikarbonatkonzentration erkennen ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,0025$), die im Mittel 29 % betrug, wieder bezogen auf die Normalpersonen (Abb. 3 u. 4). So betrug die Verringerung der Bikarbonatkonzentration im Gesamtkollektiv der Alkoholiker durchschnittlich 15 %, während sich die Bikarbonat - Ausscheidung um 17 % verringerte.

3. Trypsin

Auch hier war bei den Alkoholikern ohne Pankreatitis keine Einschränkung in der Sekretion dieses Enzyms zu erkennen, alle Werte lagen im Normbereich (Abb. 5). Dagegen ist die Trypsin - Ausscheidung bei Patienten mit zusätzlicher Pankreatitis einem starken Abfall unterworfen, durchschnittlich um 36 %; wegen der großen Streuung der Werte - einige liegen im Normbereich, andere dagegen sind bis zu 92 % erniedrigt - kann keine statistisch gesicherte Aussage gemacht werden ($p < 0,10$). Für das Gesamtkollektiv chronischer Alkoholiker ergibt sich eine Verminderung um 14 % des Mittelwertes.

4. Chymotrypsin

Eine breite Streuung im Normbereich, teilweise auch über die obere Grenze hinaus, charakterisiert die Ergebnisse bei den Alkoholikern ohne Mitbeteiligung des Pankreas. Ähnlich wie bei Trypsin war auch hier bei den Patienten mit Pankreatitis ein deutlicher Abfall der Werte (im Mittel 38 %) festzustellen. Betrachtet man alle Alkoholiker gemeinsam, ergibt sich eine Erhöhung der Chymotrypsin - Ausscheidung um 24 % des Mittelwertes. Wegen der großen Streuung ($p < 0,30$) kann dieses Ergebnis jedoch nicht als signifikant bezeichnet werden (s. Abb. 6).

5. Amylase

Hier war schon bei den Alkoholikern ohne Pankreasbeteiligung eine leichte Einschränkung in der Sezernierung dieses Enzyms zu erkennen, nach Sekretin um 4 %,

nach Sekretin/Pankreozymin um 6 %. Deutlicher war die Hemmung der Amylase - Ausscheidung bei den Alkoholikern mit Pankreatitis (52 % und 59 %). Lediglich ein Patient schied normale Amylase-Mengen aus, die Werte der anderen Kranken waren signifikant erniedrigt ($p < 0,025$ bzw. $< 0,01$), teilweise bis auf 3 - 4 % und in einem Fall auf 0,1 % der mittleren Amylase - Ausscheidung eines Gesunden (Abb. 7 u. 8). Für das Alkoholiker - Gesamtkollektiv ergibt sich so eine Einschränkung um 30 % des Mittelwertes.

6. Lipase

Auch hier konnte man schon bei den Alkoholikern ohne Pankreatitis in zwei von acht Fällen eine Einschränkung der Lipase - Sekretion feststellen (Abb. 9). Bei den Patienten mit Pankreatitis war, von zwei Personen abgesehen, die Erniedrigung wesentlich deutlicher (32 %), kann aber nicht als signifikant bezeichnet werden, da auch hier die Streuung der Werte eine statistische Beurteilung nicht erlaubt ($p > 0,10$). Für die gesamte Gruppe der Alkoholiker ergibt sich so eine 30 %ige Verminderung in der Ausscheidung dieses Enzyms.

7. Protein

Bei den Alkoholikern ohne Pankreatitis war eine schwache Erhöhung der mittleren Proteinausscheidung zu erkennen, während die Patienten mit Beteiligung der Bauchspeicheldrüse Verminderungen der Proteinsekretion zeigten (Abb. 10). Zwar sind alle Meßwerte im Normalbereich zu finden, jedoch ergibt sich für das Gesamtkollektiv an Alkoholikern eine Erhöhung der mittleren Proteinausscheidung um 26 %, allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$).

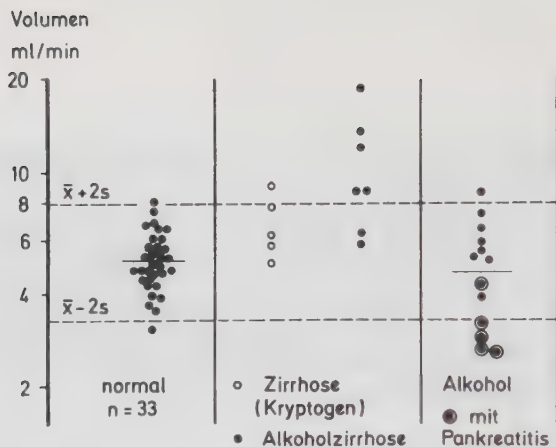


Abb. 2

Durchschnittliches Saftvolumen nach Sekretin - Injektion (1 CU/kg KG) bei den Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und chronischen Alkoholikern



Abb. 3

Maximale Bikarbonat - Konzentration nach Sekretin - Injektion (1 CU/kg KG) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und chronischen Alkoholikern

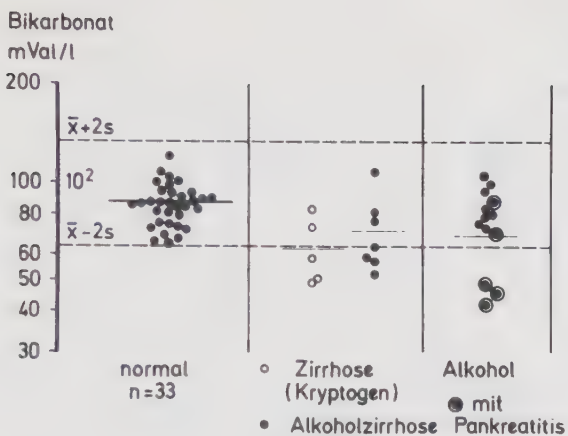


Abb. 4

Maximale Bikarbonat - Konzentration nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion (1 CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leber - zirrrose und chronischen Alkoholikern

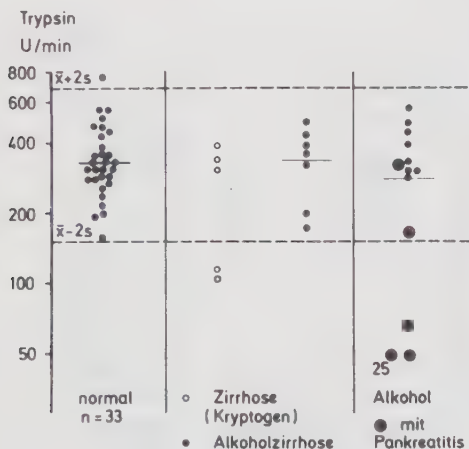


Abb. 5

Maximale Trypsin - Ausscheidung nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion (1 CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leber - zirrrose und chronischen Alkoholikern

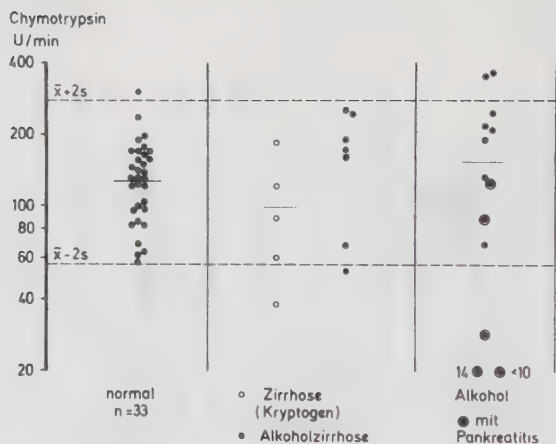


Abb. 6

Maximale Chymotrypsin - Ausscheidung nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion (1CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und chronischen Alkoholikern

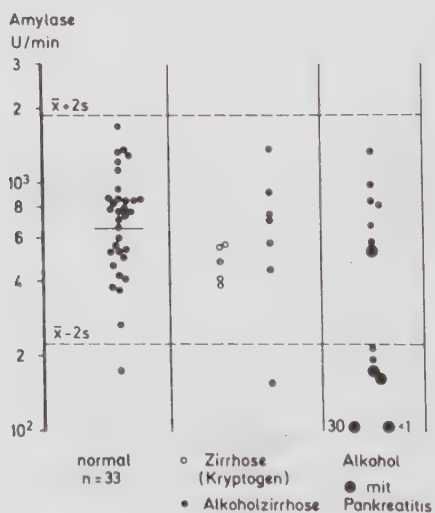


Abb. 7

Maximale Amylase - Ausscheidung nach Sekretin - Injektion (1 CU/kg KG) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und chronischen Alkoholikern

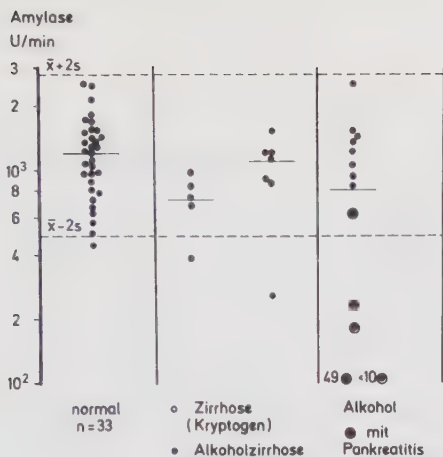


Abb. 8
Maximale Amylase - Ausscheidung nach Sekretin - Pankreozymin -
Infusion (1 CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose
und chronischen Alkoholikern

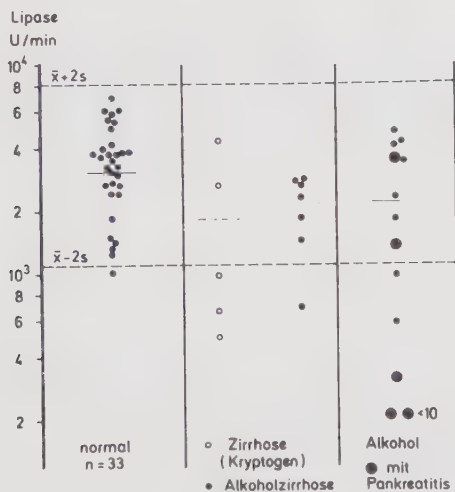


Abb. 9
Maximale Lipase - Ausscheidung nach Sekretin - Pankreozymin -
Infusion (1 CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose
und chronischen Alkoholikern

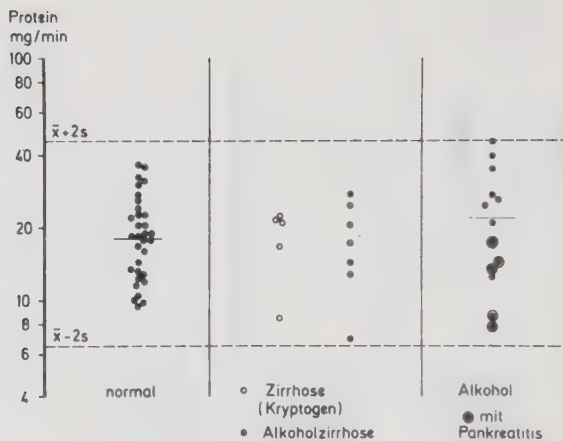


Abb. 10

Maximale Protein - Ausscheidung nach Sekretin - Pankreozymin - Infusion (1CU/kg KG/h) bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und chronischen Alkoholikern

IV. Prüfung auf Quantität der Sammlung

Die Meßergebnisse von insgesamt 52 Patienten konnten hierzu ausgewertet werden. Bei 6 Probanden mißglückte die Untersuchung, zurückzuführen auf Verstopfung und Abknickung des feinen Sondenvolumens oder Meßfehler.

Der maximale Verlust an Testlösung betrug 8,05 %, der größte Überschuß 5,80 %. Bei 33 Probanden wurde eine Mehrausbeute von durchschnittlich 1,54 % festgestellt, während 19 Patienten einen Verlust von 1,40 % im Mittel erkennen ließen. So ergibt sich insgesamt eine Ausbeute von + 0,468 % pro Patient (siehe dazu Abb 11).

Bei der Betrachtung des Ergebnisses müssen auch Geräteungenauigkeit und persönlicher Fehler berücksichtigt werden, die trotz sorgfältigster Handhabung der Testvolumina nicht auszuschließen sind. Die Summe der möglichen Meßfehler bewegt sich bei der beschriebenen Methode in der Größenordnung von einigen Prozent (53).

Unter dem Hinweis auf die Ausführungen im Kapitel E / I, 3 kann, bei Berücksichtigung des eben Ausgeführten, eine quantitative Sammlung des Duodenalsaftes festgestellt werden; eine Korrektur der Volumina konnte entfallen.

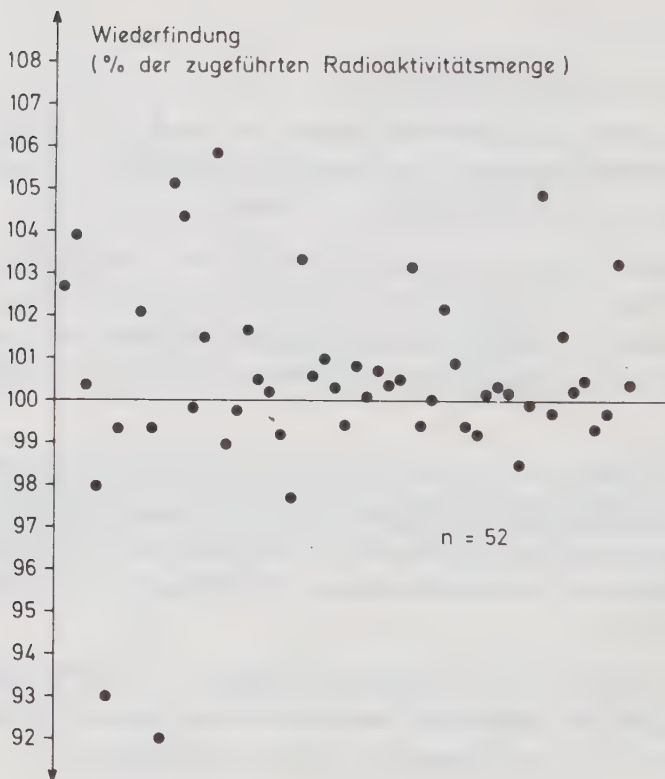


Abb. 11
Wiedergewinnung des zugeführten ^{57}Co - Cyanocobalamins

E. DISKUSSION

I. Zur Standardisierung des Sekretin - Pankreozymin - Tests

1. Vorbereiten der Patienten

Nach eingehender Abklärung der Sekretionsmechanismen des Pankreas, wobei besonders die Arbeiten von JAMIESON et al. (37) die intrazellulären Vorgänge klären konnten, ist man heute zu der Auffassung gekommen, daß nur die Stimulierung des ruhenden Pankreas eine eindeutige Beurteilung der Sekretionsleistung zuläßt. Um dies zu ermöglichen, muß der Patient Nahrungskarenz einhalten, deren Dauer 12 Stunden nicht unterschreiten sollte, wie es auch von der Mehrzahl der Untersucher durchgeführt wird.

BYNUM (10) weist nach, daß Nikotingenuß, etwa durch Zigarettenrauchen, einen deutlich hemmenden Einfluß auf die Pankreasfunktion hat; es ist daher notwendig, dem Patienten für den Vorabend und Morgen der Untersuchung das Rauchen zu untersagen.

Schließlich sollten am Tage des Tests keine Medikamente gegeben werden.

2. Stimulierung des Pankreas

Schon früh wurde die Bedeutung der beiden Hormone Sekretin und Pankreozymin für die Pankreasfunktionsprüfung erkannt (1), jedoch standen den deutschen Forschern, besonders nach dem II. Weltkrieg, nicht immer genügende Mengen davon zur Verfügung. So wurden andere Stimuli verwendet. Dies sind im Wesentlichen Äther (3), der " Ätherbrennen " und einen " Ätherreflex " erzeugt, Parasympathomimetika, die unangenehme kardiovaskuläre Nebeneffekte mit sich bringen (13), und die Testmahlzeit, der besonders WORNING (63) vor anderen aufwendigeren Methoden den Vorzug gibt, die aber eine Beurteilung der reinen Pankreasleistung nicht zuläßt.

Inzwischen ist man heute übereinstimmend zur Verwendung von Sekretin und Pankreozymin übergegangen. Mit RICK (51) sind die meisten Untersucher überzeugt, nur so eine standardisierbare und physiologische Stimulierung zu erreichen.

Neue Probleme traten auf: trotz größtem Aufwand konnten die Präparate der verschiedenen Firmen (ASTRA, LILLY, VITRUM, BOOTS) lange Zeit nicht von unerwünschten Nebeneffekten befreit werden. So beschreibt DREILING (13) noch 1961 Reflux des Duodenalsaftes in den Magen und Verrutschen des Schlauches durch Motilitätssteigerung, zurückzuführen auf enterokinetische Substanzen im verwendeten Pankreozymin und bemängelt die starke Kontraktion der Gallenblase, die zur Kontaminierung von Pankreassaft mit Galle führt.

Sekretin konnte früher als Pankreozymin hochgereinigt bezogen werden, jedoch waren die ersten Präparate extrem instabil; Aktivitätsschwankungen bis zu 20 % wurden von HARTLEY (30) z.B. für VITRUM - Sekretin angegeben.

Diese Schwierigkeiten scheinen nun, nachdem vom Karolinska-Institut in Stockholm hochreine Präparate zur Verfügung stehen, die auch in dieser Untersuchung verwendet wurden, ausgeräumt zu sein (15, 36).

Noch strittig sind die Ansichten über Reihenfolge und Art der Anwendung und die Dosierung. Viele Autoren (2, 13, 58, 64) stimulieren zunächst mit Pankreozymin, dann mit Sekretin. Dies hat zur Folge, daß in den Gängen liegendes Enzymprotein in die Messung einbezogen wird und nicht die reine Leistung der Acinuszelle allein beurteilt werden kann.

WORMSLEY (60, 61) befürwortet die kombinierte Anwendung von Sekretin und Pankreozymin, da er wie HENRIKSEN (32) höhere Sekretionswerte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Sekretin erreicht. Während MEYER et al. (43) ebenso wie AMMANN (2) eine Verstärkung der Sekretin - Wirkung durch gleichzeitige Pankreozymin - Gabe beobachten, hält DREILING (13) eine Anwendung dieses Hormons von vornherein für überflüssig (s. 4.). Im Gegensatz dazu steht RICK (51), der nach Pankreozymin die geringste Streuung der Meßergebnisse erhielt und daher dessen Verwendung fordert.

ZIEVE (64), SKILLMAN (54) und DUBARRY (15) sprechen sich für eine Stimulierung des Pankreas durch Infusion aus, da dies den physiologischen Bedingungen am ehesten entspricht, aber 1971 konnte VAGNE (59) nachweisen, daß sowohl nach Injektion als auch nach Infusion von Sekretin bei gleicher

Dosierung kein Unterschied in den Ergebnissen für Volumen und Bikarbonat zu bemerken war.

In dieser Untersuchung wurde die einmalige Injektion von Sekretin benutzt. Durch die hemmende Wirkung dieses Hormons auf die Gallenblase (62) wird eine Beimengung von Gallenblaseninhalt verhindert. Eine Stimulierung der Gallensäure-unabhängigen Cholerese als störender Faktor (7) muß in Kauf genommen und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Außerdem wird das in den Gängen liegende Enzymprotein " ausgewaschen " (LAGERLÖF), sodaß in der nach 60 Minuten folgenden Mischinfusion der Hormone das reine acinäre Enzymprotein bestimmt werden kann, welches durch Pankreozymin in die Ausführungsgänge ausgestoßen wird. Hierdurch läßt sich eine getrennte Beurteilung der Acinuszellen bzw. centroacinären Zellen auf der einen und der Ductusepithelien auf der anderen Seite erreichen, wie sie als notwendig gefordert wird. (20).

Zur Höhe der Dosierung sind zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. Zu Zeiten, in denen hauptsächlich BOOTS- und VITRUM - Sekretin zur Verfügung standen, konnte eine maximale Stimulierung nur mit hohen Dosen erreicht werden. So findet SARLES (52) ein Plateau nach 3 E / kg / h, HARTLEY (30) nach 2 - 3 E / kg, und GOLDBERG (25) fordert 16 E / kg / h, da seiner Meinung nach erst bei starker Stimulierung Unterschiede im Sekretionsverhalten von Gesunden und Kranken hervortreten. WORMSLEY (61) verwendet sehr geringe Dosen von Sekretin (0,25 U / kg / h) in Kombination mit 4 U / kg / h Pankreozymin. Manche Autoren (2, 64) injizieren die Hormone unabhängig vom Körpergewicht. Letzteres ist ungünstig, da die Ergebnisse von Patienten mit stärker differierendem Körpergewicht nicht verglichen werden können. Erst die hochaktiven Präparate der GIH - Research - Unit aus Stockholm erlaubten eine Reduzierung der Dosis. LEROY (39) konnte einen linearen Anstieg der Ausscheidung für 1 - 4 E / kg feststellen, wobei er IVY - Dog - Units zugrunde legte. Nach WORMSLEY (61) kann eine IVY - Dog - Unit mit 4 Crick, Harper und Raper (CHR) - Units gleichgesetzt werden. Bedenkt man die Untersuchungen von GROSSMAN (27) und JACOBS (36), die übereinstimmend zum Ergebnis kommen, daß 8 CIIR - Units einer klinischen Einheit (CU) von GIH - Hormonen

entsprechen, so ergibt sich eine Linearität der Sekretion für Dosierungen von 0,5 bis 2 Clinical Units (CU) GIH - Sekretin und GIH - Cholezystokinin - Pankreozymin.

Im Rahmen der MULTI CENTER STUDY hat man sich auf die Dosis 1 CU / kg bzw. 1 CU / kg / h geeinigt, da bei dieser Dosierung eine ausreichend starke Antwort des Pankreas mit guter Verträglichkeit für den Organismus verbunden werden kann. Diese Dosierung wurde auch hier angewendet.

Auch die Ansichten über die Dauer der Sammlung differieren. Eine Ausdehnung über 60 Minuten hinaus scheint aber nicht sinnvoll zu sein, wie auch RICK (51) gezeigt hat, daß die Wirkung einer einmaligen Sekretin - Injektion bereits nach einer Stunde voll abgeklungen ist. Ein zu kurzer Abstand zwischen Sekretin- und Pankreozymin - Stimulierung ist ebenfalls abzulehnen, da eine Überschneidung der Hormonwirkung aus oben genannten Gründen nicht günstig ist.

3. Qualität und Quantität der Saftgewinnung

Voraussetzung hierfür ist zunächst die optimale Platzierung der Duodenal-sonde, die geeigneterweise unter Röntgenkontrolle vorgenommen wird. Die Spitze des Schlauchs soll an der flexura duodenojejunalis (TREITZ' sches Ligament) enden. Im Magen soll die Sonde nicht zuviel Bewegungsfreiheit (Aufrollen!) erhalten, um ein Vorrücken, bedingt durch die Peristaltik des Duodenums, zu vermeiden. Der distale Teil des Schlauchs wird bei unruhigen Patienten mit Klebeband an der Wange fixiert, sonst genügt eine Kontroll - markierung.

Verhinderung einer Verunreinigung des Pankreassekretes durch Magensaft ist eine conditio sine qua non für die Qualität der Sammlung, da im Falle einer Kontaminierung von Pankreassaft (pH 7 - 8) mit Magensaft (pH 1 - 2) zusätzliche Freisetzung von endogenem Sekretin und Pankreozymin, Neutralisierung des Bikarbonats und Enzymaktivierung die Folge sind. Durch zwei Maßnahmen läßt sich dieser Effekt weitgehend vermeiden: Absaugen des Magensaftes und Hemmung der Säureproduktion.

WORMSLEY wies für GIH - Sekretin nach, daß es die Gastrin - stimulierte

Säurebildung im Magen hemmt; MAGEE (41) fand für Pankreozymin in Kombination mit Sekretin die gleiche Wirkung, und zwar schon in Dosen, die das Pankreas noch nicht stimulieren, und BEDI (5) stellte fest, daß GIH - Sekretin die HCl - Bildung im Magen besonders stark vermindert, auch in Kombination mit GIH - Cholecystokinin - Pankreozymin. Er vermutet eine kompetitive Hemmung, bedingt durch die Ähnlichkeit der C - terminalen Tetrapeptidstruktur von Cholecystokinin mit Gastrin.

Allein durch die Verwendung von GIH - Hormonen läßt sich also eine Verunreinigung mit Magensaft reduzieren. Es erübrigt sich die Anwendung einer Doppelballonsonde, wie sie BARTELHEIMER 1955 beschrieb (3). Ein zusätzlicher Reiz des Pankreas durch Dehnung des Duodenums, Erbrechen, bedingt durch den pylorusnahen Ballon (" Pyloruseffekt ") und die vermehrte Belastung für den Patienten lassen die Verwendung dieser Sonde nicht geeignet erscheinen. Es genügt völlig, eine doppelläufige Sonde (EYNARD, DREILING, LAGERLÖF) zu verwenden, die ausreichend große Öffnungen zum Absaugen des Magensaftes besitzt. Dieses Absaugen wird von verschiedenen Untersuchern mit einer Wasserstrahlpumpe vorgenommen, wobei der teilweise erreichte Unterdruck von 120 mm Quecksilber im Hinblick auf Schleimhautschäden bedenklich erscheinen mag.

In dieser Untersuchung wurde davon ausgegangen, daß durch manuelles Absaugen in regelmäßigen Abständen die ohnehin geringen Mengen an Magensaft vollständig entfernt werden können. Trotzdem wurden gelegentlich geringfügige Ausflockungen im Duodenalsekret beobachtet, die als Folge von Magensaftbeimengungen gedeutet werden müssen. Der Duodenalsaft wird in Rechtsseitenlage des Patienten nach einmaligem Ansaugen allein durch den Sekretionsdruck des Pankreas gewonnen (Heberprinzip).

DREILING et al. (13) konnten im Jahre 1962 durch Versuche mit einer dreiläufigen Sonde, deren caudaler Teil bis in das Jejunum vorgeschoben wurde, eine über 95 %ige Gewinnung des Duodenalsaftes feststellen. Er kommt zu dem Schluß, daß " quantitative Drainage bei kooperativem Patienten möglich " ist.

Die in dieser Untersuchung verwendete Testmethode mit radioaktivem Vitamin B₁₂

wurde schon oben ausführlich beschrieben (Kap. C III 1, 2, C IV 2g und DV).
Erstaunlicherweise konnte eine fast 100 %ige Rückgewinnung der Testlösung beobachtet werden, was auf einen Überschuß durch Geräte- und Pipettierfehler zurückgeführt werden kann. Auch eine unvollständige Durchmischung des " markers " mit dem Duodenalsaft ist in die Betrachtung einzubeziehen.

4. Auswahl der Parameter

Besonders DREILING (13) bedauerte die starken Schwankungen der Ergebnisse bei Enzymmessungen (Variationskoeffizient 50 %) und stellte fest, daß eine Festlegung der Normalgrenzen nach Pankreozymin unmöglich ist, solange kein geeignetes Präparat zur Verfügung steht (14). Auch andere angloamerikanische Untersucher wie SUN (58) beschränkten sich daher auf die Bestimmung von Volumen und Bikarbonat oder wählten zusätzlich Amylase als Parameter aus ; da eine Parallelssekretion der Enzyme vorausgesetzt wurde, blieben die anderen Fermente unberücksichtigt.

Bereits RICK (51) forderte aber die Verwendung der Enzymsekretionsgeschwindigkeit nach Pankreozymin als Kriterium für die Beurteilung des exokrinen Pankreas, da er wie GOEBELL (20) für diese geringe Schwankungen der Meßergebnisse fand.

VAN DER HOEDEN (34) lehnt zwar die Verwendung von Pankreozymin ab, kann aber eine hohe Sekretionsrate danach beobachten. AMMANN (2) hält die maximale Bikarbonatkonzentration nach Sekretin für den signifikantesten Parameter, findet aber die Messung der totalen Enzymausscheidung nach Pankreozymin wesentlich, da, besonders bei beginnender Schädigung des Pankreas, oft Volumen und Bikarbonat normal sind, aber ein oder mehrere Enzyme ausgefallen sein können.

Zu gleichen Überlegungen kommt GOEBELL (20), der das Phänomen einer Enzymdissoziation bei einigen Patienten findet, das bereits von AGREN für Diastase (Amylase) beschrieben wurde. FORELL et al. (17) halten eine Beurteilung der Enzymausscheidung für notwendig, da eine " selektive Acinusschädigung bei funktionstüchtigen Gangepithelien " möglich ist. Obwohl die Diskussion um die Berücksichtigung der Enzymbestimmung noch nicht

abgeschlossen ist - eine kritische Gegenüberstellung der verschiedenen Ansichten wurde auch andererseits vorgenommen (2, 20) - sind heute mehr Untersucher dazu bereit, besonders nachdem jetzt die hochreinen schwedischen Cholecystokinin - Pankreozym - Präparate zur Verfügung stehen, die sich durch geringe Aktivitätsschwankungen und Fehlen von Nebenwirkungen auszeichnen.

So wurde auch in dieser Untersuchung auf die Enzymmessung nicht verzichtet, begründet auf die Tatsache, daß heute photokinetisch einwandfreie Bestimmungsmethoden zur Verfügung stehen.

Dazu wurden die Ergebnisse der Untersuchungen von GOEBELL über die Haltbarkeit der Enzyme im Pankreassaft (20) eingehend berücksichtigt; sämtliche Bestimmungen erfolgten innerhalb von vier Stunden, wobei die besonders empfindlichen Enzyme wie Lipase zuerst gemessen wurden.

II. Sekretionsverhalten des Pankreas bei Gesunden - Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Untersucher

Für das mittlere Volumen an Duodenalsaft kann man feststellen, daß im Vergleich zu anderen Autoren die Ergebnisse dieser Untersuchung etwas höher liegen. Die untere Normalgrenze konnte auf 3,3 ml / min nach Sekretin - Injektion festgelegt werden. SUN (58) dagegen findet eine Ausscheidung von 2,25 ml / min, stimuliert aber unabhängig vom Körpergewicht mit BOOTS'schem Sekretin, das auch DUBARRY (15) in der Dosierung von 3 E / kg / h verwendet. Er erhält eine Durchschnittsmenge von 2,4 ml / min ($\bar{x}$ in dieser Untersuchung: 5,0 ml / min). BORDALO (9), der 1 E / kg Sekretin BOOTS gibt, findet für $\bar{x}$ - 2s 1,87 ml / min, und AMMANN (2), der mit 75 E Cecekin VITRUM und 1 E / kg Sekretin VITRUM stimuliert, erhält eine untere Normalgrenze von 1,0 ml / min. GOEBELL (20), der 1,8 ml / min als unterste normale Sekretionsmenge feststellt, stimuliert mit 1 E / kg BOOTS'schem Sekretin, während DREILING und JANOWITZ (13), die 1 E / kg Sekretin LILLY verwenden, 1,7 ml / min für die untere Grenze erhalten.

Bemerkenswert ist, daß keiner der bislang erwähnten Untersucher GIH - Sekretin

verwendet hat. Eine Ausnahme bildet z.B. WORMSLEY (61), der für $\bar{x} - 2s$ einen Wert von 4,0 ml / min erhält, und auch JACOBS (36) ist der Meinung, daß GIH - Sekretin eine höhere Volumenausscheidung als andere vergleichbare Präparate erzeugt. Wie schon oben beschrieben, muß die hohe Reinheit der schwedischen Hormonpräparate ein Grund für die Höhe der in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Werte sein.

Die für die Bikarbonat - Konzentration im Duodenalsaft Gesunder festgestellten Ergebnisse (s. Tab. 5 u. 6) entsprechen im Wesentlichen denen anderer Autoren wie GOEBELL (20), der nach Sekretin 79 mVal / l, und AMMANN (2), der 87,5 mVal / l findet. Auch DUBARRY (15) - 65,0 mVal / l-, JACOBS (36) - 70,0 mVal / l-, und BORDALO (9) - 82,0 mVal / l - weichen nur unwesentlich von den eigenen Werten ab. SUN (58) und DREILING (13) finden mit 100 mVal / l höhere Ergebnisse. Auch hier sind die Unterschiede in der Stimulierung zu beachten (s. unter Volumen).

Die Ansicht von HENRIKSEN (32), der bei kombinierter Gabe von Sekretin und Pankreozymin eine um 40 % erhöhte Ausbeute findet, was auch MEYER (43) bekräftigt, indem er eine Verstärkung der Bikarbonat - Sekretion durch Cholecystokinin beobachtet, kann nicht bestätigt werden. Wie bei WORMSLEY (62), der bei 8 von 11 Patienten eine Einschränkung der Bikarbonat - Menge nach kombinierter Infusion fand, konnte hier die größte Konzentration im Duodenalsaft nach alleiniger Sekretin - Injektion festgestellt werden. Die in dieser Arbeit gewählte Unterteilung in 10 - Minuten - Fraktion erlaubt außerdem eine bessere Erfassung der maximalen Konzentration als die sonst üblichen mit größerem Zeitabstand.

Eine Gegenüberstellung von Zahlenwerten bei den Enzymen ist aus folgenden Gründen nicht möglich:

- 1) Die Meßergebnisse anderer Untersucher sind im Gegensatz zu den eigenen lediglich Mittelwerte über den gesamten Meßzeitraum und nicht, wie hier, Mittelwerte der maximalen Ausscheidung (s. Tab. 5 u. 6).

- 2) Art und Dosis der hormonalen Stimulierung differieren.
- 3) Enzymaktivitäten sind nur miteinander vergleichbar, wenn die Bestimmung mit Hilfe vollkommen identischer Meßmethoden erfolgte (Temperatur, Art und Konzentration des Puffers, Art und Konzentration des Substrates, Aktivatoren).

Für die maximale Protein - Ausscheidung werden von anderen Untersuchern niedrigere Werte angegeben: GOEBELL (20) findet 4,0 mg / min im Durchschnitt, RICK (51) 4 - 5 mg / min, während HANSCOM (29), der wie die erwähnten Autoren nur mit BOOTS'schem Pankreozym stimuliert, 4 - 6 mg / min feststellt. Diese Werte liegen weit unter den eigenen ($\bar{x} = 17,3$ mg / min), jedoch sei neben dem Hinweis, daß die Hormone aus dem Karolinska - Institut viermal stärker als die vergleichbaren Präparate der BOOTS Pure Drug Company sind, auf Untersuchungen von HENRIKSEN (31) hingewiesen, der schon nach alleiniger Gabe von GIH - Sekretin als Infusion eine durchschnittlich um 50 % erhöhte Protein - Ausscheidung erhält und in einer anderen Untersuchung (32) bei kombinierter Gabe von GIH - Hormonen eine um 200 % erhöhte Ausbeute verzeichnen kann. Dieses Ergebnis erklärt den Anstieg der Meßwerte befriedigend, zudem auch MORISSET et al. (45) eine Förderung der Synthese und Sekretin von Protein durch Pankreozym feststellen, und MEYER (43) schließlich die Förderung der Protein - Ausscheidung durch CCK - PZ nachweist.

III. Exkretorische Pankreasfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose

1. Zum Ausmaß der Funktionsstörungen des Pankreas

Bereits STEINHAUS (56) erwähnt im Jahre 1902 krankhafte Pankreasveränderungen bei 11 von 12 Fällen mit Leberzirrhose. SOBEL und WAYE (55) beschreiben ein Kollektiv von Alkoholzirrhosen und kryptogenen Formen, die im Durchschnitt zu 29 % Pankreasveränderungen zeigen, und VAN GOIDSENHOVEN (24), der meist Alkoholzirrhosen untersuchte, kann bei 11 von 25 dieser Patienten (44 %) einen pathologischen Sekretin - Test feststellen. Während BARTELHEIMER (3) keine Funktionsabweichung bei " klassischer " Leberzirrhose findet, kann

KIRSHBAUM (38) in 36 % der untersuchten Fälle von Alkoholzirrrosen Fibrosierungen des Pankreas feststellen und bemerkt eine 50 %ige Beteiligung von Leberzirrrosen an einem Kollektiv von Patienten mit Pankreolithiasis.

Im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik der Universität Marburg wurden Zusammenhänge dieser Art weiter erkundet. Insbesondere GOEBELL und BODE untersuchten mit anderen Mitarbeitern wie BASTIAN (22) und LEPLER (23) unter anderem systematisch Alkoholiker mit und ohne Leberzirrhose und Zirrhosen kryptogenen Ursprungs. Allgemein wurden in 59 % der Zirrhosen Störungen des exokrinen Pankreas gefunden, wovon 41 % auf die alkoholinduzierten und 70 % auf die kryptogenen Zirrhosen entfielen. Zum Vergleich seien die Ergebnisse aus der vorliegenden Untersuchung genannt. Fast die Hälfte der Zirrhose - Patienten weisen ein anormales Ergebnis des Sekretin - Pankreozymin - Tests auf, wobei auch Erhöhungen über die Norm berücksichtigt sind. Auch in der eigenen Studie zeigen die Patienten mit kryptogener Zirrhose eine schlechtere Pankreasfunktion, aber die Veränderungen sind nicht so ausgeprägt; 3 von 7 der Patienten mit Alkoholzirrrosen und 2 von 5 derjenigen mit kryptogener Zirrhose haben eine signifikant verminderte Pankreasfunktion.

In früheren Untersuchungen fällt vor allem die starke Erhöhung des Volumens nach Sekretin auf. GOEBELL, BODE et al. (6, 22, 23) finden bei Alkoholzirrhotikern signifikante Erhöhungen von 27 %. Auch GROSS (26) kann mit FRIEDMAN (18), der Veränderungen des Volumens bei 28 % der Patienten konstatiert, eine 3-fache Erhöhung feststellen. FORELL (17) beschreibt stark erhöhtes Volumen bei " Leberkranken ", und neben ZIEVE (64), der eine 2 - 5-fache Menge Duodenalsaft bei Zirrhosen bemerkt, findet VAN GOIDSENHOVEN (24) bei 48 % seiner Patienten eine Erhöhung um das 2 1/2-fache der normalen Sekretion.

Nach Untersuchungen der Cholerese bei Leberzirrhrotikern mit einem T - drain muß jedoch angenommen werden, daß eine verstärkte Sekretion in den Gallenwegen entscheidend zu den hohen Volumina des Duodenalsaftes bei Patienten mit dieser Erkrankung beiträgt (8).

Die Ergebnisse der oben erwähnten Autoren können durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Insgesamt war die Flüssigkeitsbildung der Hälfte der Zirrhose - Patienten signifikant erhöht, bemerkenswert nur bei 20 % der kryptogenen, aber rund 70 % der alkoholinduzierten Leberzirrhosen. Die Meßwerte für die durchschnittlich sezernierte Menge Pankreassaft erhöhten sich dabei um 24 % bzw. 52 % über die Norm.

Ebenso charakteristisch scheint die immer wieder beobachtete Verminderung der Bikarbonat - Konzentration zu sein. Auch hier stimmen die Aussagen der verschiedenen Untersucher überein. Jeweils bei 64 % der Patienten finden GOEBELL, BODE et al. (22) und FRIEDMAN (18) die Bikarbonatkonzentration signifikant vermindert, wobei bei ersteren Alkoholzirrhosen, bei letzterem kryptogene Zirrhosen untersucht wurden. In einer weiteren Arbeit können BODE und GOEBELL Verminderungen um 50 % feststellen (6), wobei die Ausscheidung an Bikarbonat pro Minute normal blieb. GROSS (26) beobachtet sogar eine 2 1/2-fache Erhöhung der Ausscheidung bei erniedrigter Konzentration, bedingt durch das erhöhte Volumen, während V. GOIDSENHOVEN (24) sowohl für die Konzentration als auch für die Ausscheidung bei Alkoholzirrhosen eine Einschränkung findet (40 % bzw. 12 %).

Auch in der vorliegenden Untersuchung kann eine derartige Einschränkung der Bikarbonat - Konzentration festgestellt werden: die Hälfte der Patienten mit kryptogener Zirrhose und 57 % der Patienten mit Alkoholzirrhose zeigten eine Verminderung, die 25 % bzw. 16 % betrug, d.h. insgesamt 54 % aller Patienten mit Leberzirrhose wiesen eine rund 20 %ige Verminderung der Bikarbonat - Konzentration auf. Diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit denen früherer Untersucher.

Bei der Berücksichtigung der Enzymausscheidung zur Beurteilung von Funktionsstörungen des Pankreas ist in letzter Zeit eine Enzymdissoziation stärker diskutiert worden. Besonders GOEBELL, BODE et al. (6, 22) sind diesem Problem nachgegangen; sie finden einzelne Enzyme in einer Untersuchung bei 14 von 20 Patienten erniedrigt, in einer weiteren bei 30 - 50 % des Patienten-

klientels, wobei die Bikarbonat - Konzentration normale Werte aufweist. Ebenso kann FORELL (17) eine Erniedrigung der Enzymausscheidung feststellen, und auch ZIEVE (64) beobachtet eine 40 %ige Einschränkung, allerdings bei starker Streuung der Meßwerte.

Die maximale Ausscheidung an Trypsin und Chymotrypsin wurde nur von wenigen Autoren bestimmt (2). Wie auch in der vorliegenden Arbeit, konnten dort meist keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Norm gefunden werden. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern (20) kann man den Proteasen sogar die größte Stabilität aller untersuchten Enzyme bescheinigen. Ganz anders verhalten sich dagegen Amylase und Lipase; bei den Patientengruppen mit Leberzirrhose erweisen sie sich als sehr empfindlich verändert. In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Patienten mit kryptogener Zirrhose eine Verminderung der Amylase - Ausscheidung um 33 %, während die Lipase - Ausscheidung sogar um 41 % eingeschränkt war. Die Patienten mit Alkoholzirrhose konnten ebenfalls nur eine geringere Lipase - Ausscheidung als normal (- 33 %) vorweisen, aber die Amylase - Sekretion war bei diesem Kollektiv zwar vermindert, aber nicht signifikant eingeschränkt.

Wieder ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit anderen Untersuchern. FRIEDMAN (18) beschreibt Verminderung der Amylase - Ausscheidung bei 13 von 25 Patienten (52 %) und kann bei 70 % der Untersuchten einen gleichzeitigen Mangel an Amylase und Bikarbonat feststellen. GROSS (26) findet sowohl für Amylase als auch für Lipase die Konzentration vermindert, jedoch die Ausscheidung erhöht; eine Folge des hohen Volumens bei Zirrhotikern. Auch ZIEVE (64) kann bei 14 von 34 Patienten (41 %) eine Verminderung der Amylase - Ausscheidung feststellen, während V. GOIDSENHOVEN (24) eine Erniedrigung um 12 % gegenüber der Norm beobachtet. Eine derartige Einschränkung, allerdings um 70 %, wurde von GOEBEL, BODE und LEPLER (23) für die Lipase - Ausscheidung bei 24 % der untersuchten kryptogenen Zirrhosen gefunden; alle betroffenen Patienten litten unter einer ausgeprägten Steatorrhoe. Schließlich bestätigt auch BARTELHEIMER (3) die Möglichkeit

eines isolierten Fermentmangels, wenn er eine erniedrigte Lipase - Ausscheidung bei normaler Amylase - Sekretion beschreibt.

Wie aus den obigen Ausführungen zu sehen ist, kann man trotz der oft sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethode eine gute Übereinstimmung in dem Ausmaß der Pankreasschädigung bei Leberzirrhose erkennen. Nach Sekretin waren das Volumen signifikant erhöht und die Bikarbonat - Konzentration erniedrigt, nach Sekretin - Pankreozymin konnte man vor allem eine erniedrigte Amylase- und Lipase - Ausscheidung beobachten.

2. Vorstellungen zur Pathomechanik der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Leberschäden

Nicht immer übereinstimmend werden dagegen die Fragen diskutiert, in welcher Weise eine geschädigte Leber die exokrine Pankreasfunktion beeinflussen kann, und wie die oben genannten Erhöhungen oder Erniedrigungen der Parameter zu erklären sind.

So nennt V. GOIDSENHOVEN (24) einmal die Leber als Ort der übermäßigen Volumenbildung bei Zirrhosen, da der bikarbonatreiche Gallensaft einen Ersatz darstellen kann, und der Bilirubin - Index bei Zirrhotikern erhöht ist. Zum anderen schließt er auch das Pankreas nicht aus, indem er die Möglichkeit einräumt, daß die Bauchspeicheldrüse durch eine Vermehrung der Ductuszellen, die durch Gangproliferation und Bildung von neocaniculi erzeugt wird, eine höhere Volumenmenge hervorbringen kann. Die signifikante Erniedrigung der Bikarbonat - Konzentration könnte dann allerdings nur durch eine Entdifferenzierung der Ductuszellen mit teilweisem Verlust der Konzentrationsfähigkeit für Bikarbonat erklärt werden.

NAHRWOLD (47) hält auch die Gallengänge für eine zusätzliche Quelle, da er bei Untersuchungen des isolierten ductus choledochus nach Sekretin - Infusion Volumen und Bikarbonat erhöht fand, und auch NEUBERGER (48) kann eine erhöhte Ansprechbarkeit des Gallengangepithels auf Sekretin bei Zirrhosen beobachten.

Die von FORELL (17) und anderen Untersuchern angeführte Behauptung, daß die geschädigte Leber das im Blut kreisende Sekretin nur mangelhaft inaktivieren kann und daher eine Überstimulierung des Pankreas für die hohen Volumina bei Leberzirrhosen verantwortlich sei, wird durch systematische Untersuchungen von SKILLMAN et al. (54) bekräftigt. Er infundiert Sekretin wahlweise durch die vena porta und die vena femoralis von Hunden; beim Vergleich der Ergebnisse für das Volumen kann er dann einen Anstieg bemerken, wenn das Sekretin die Leber nicht passieren muß. Daraus zieht er den Schluß, daß Sekretin schon teilweise in der Leber inaktiviert wird.

FORELL (17) glaubt, daß bei Schäden des Leberparenchyms durch mangelndes Angebot an Cholinesterase II eine verstärkte Ansprechbarkeit des Pankreas für vagale Reize resultiert und daß bereits auf submaximale Stimulierung die " hypersekretorische " Bauchspeicheldrüse maximal antwortet. So könnte der Anstieg der sezernierten Menge Pankreassaft bei Zirrhosen ebenfalls zu erklären sein.

Die Feststellung, daß bei exokriner Pankreasinsuffizienz gelegentlich nicht alle Parameter gleichzeitig erniedrigt sind, was dem von LAGERLÖF et al. (1) angegebenen " Typ II " entsprechen würde, sondern nur isolierte Ausfälle oder Einschränkungen von einzelnen Enzymen bei oft gleichzeitig normalen Volumen und Bikarbonat beobachtet werden können (LAGERLÖF " Typ I "), spricht gegen die Vorstellung einer Parallelsekretion der Enzyme, wie sie bei normal funktionierender Bauchspeicheldrüse vorliegt. Vielmehr scheint jedes Enzym mehr oder weniger gemäß der Anfälligkeit seiner Synthese - Kette und der Abhängigkeit von Aufbauelementen den jeweils wirkenden Noxen ausgesetzt zu sein.

So findet GOEBELL (20) bei Proteinmangelzuständen eine stärkere Verminderung von Trypsin und Chymotrypsin im Rattenpankreas. Andererseits sind z.B. Amylase und Lipase vermehrt angreifenden Schädlichkeiten ausgesetzt, da man sich vorstellt, daß sie in der Acinuszelle nicht von schützenden Membranen umgeben sind, sondern ohne Speicherung direkt durch die Zelle ins Gangsystem abgegeben werden.

RICK (51) hält die Lipase für den empfindlichsten Parameter, dann Chymotrypsin, Trypsin und Amylase, während für die vorliegende Arbeit die Reihenfolge Amylase, Lipase, Chymotrypsin und Trypsin lautet (in absteigender Anordnung). Wegen der teilweise unterschiedlichen Genese der untersuchten kryptogenen Zirrhosen und der verschiedenen Dauer der Abstinenz bei den Alkoholzirrhosen können diese Unterschiede nicht erschöpfend diskutiert werden; es stellt sich dagegen die Frage, ob überhaupt direkte Auswirkungen von Leberparenchymschäden auf das exokrine Pankreas möglich sind.

POGGENPOHL (49), der durch chronische Intoxikation mit Buttersäure bei Kaninchen eine experimentelle Leberzirrhose erzeugt hat, vermutet einen besonders engen physiologischen Zusammenhang zwischen Leber und Pankreas, weil er bei der nachfolgenden histologischen Untersuchung beider Organe einen vollständig parallelen bindegewebigen Umbau des Gewebes feststellen konnte.

Eine gegensätzliche Auffassung vertritt GOEBELL (20), der zwar eine Pankreasinsuffizienz bei portaler Hypertension und schlechter Leberfunktion für möglich hält, aber eine Korrelation zwischen Leber und Pankreas ablehnt; auf Grund der Ergebnisse von Untersuchungen mit anderen Autoren wie BODE et al. (6, 23) kann er eine Beziehung zwischen der Dauer der Leberzirrhose und dem Ausmaß der Pankreasinsuffizienz nicht eindeutig feststellen. Dies kann FRIEDMAN (18) nach Untersuchung von Patienten mit kryptogener Zirrhose bestätigen. Auch er findet keine Parallelität der Pankreasinsuffizienz zum Ausmaß der Leberschädigung, da er sowohl eine gute exokrine Pankreasfunktion bei starker Leberparenchymschädigung als auch das umgekehrte Verhältnis beobachten konnte. Die Erklärung liegt seiner Meinung nach in einer zwar gleichzeitigen, aber unabhängigen Schädigung beider Organe durch die gleiche Noxe.

Eine Pankreasschädigung als Folge des gestörten Pfortaderkreislaufs hält STEINHAUS (56) für möglich, und erwähnt, daß die Pankreaserkrankung Selbstständigkeit annehmen kann; aber auch er vertritt die Auffassung, daß eine direkte Einwirkung der gleichen Schädlichkeit unabhängig auf verschiedene Organe wirken kann. So auch auf die histologisch und entwicklungsgeschichtlich

ähnliche Parotis: GIESEKING (19) untersuchte daher die Funktion der Ohrspeicheldrüse systematisch am gleichen Patientenkollektiv wie die vorliegende Untersuchung. Der enge Zusammenhang mit dem Pankreas, der sich z.B. in einer besonderen Affinität der Drüsen für Viren ausdrückt, ist auch an den Ergebnissen der Patienten mit Leberzirrhose zu sehen. Sowohl Parotis als auch Pankreas weisen Erhöhungen des Volumens auf; bei den Parametern, die im Pankreassaft vermindert sind, wie Bikarbonat und Amylase, wird dagegen für die Parotis eine erhöhte Ausscheidung gemessen. So könnte durchaus eine Kompensation der Pankreasmalfunktion möglich sein, zumal die Parotis - Amylase eine fast 8-fache Aktivität der Pankreas - Amylase besitzt (28) und in dreifacher Konzentration im Speichel vorhanden ist; allerdings ist die sezernierte Menge gering.

Wie die Untersuchung von GIESEKING zeigt, muß auch mit einem Zusammenhang zwischen Leber und Parotis gerechnet werden; Fraglich ist nur, ob dieser von dem Ausmaß der Veränderungen am Leberparenchym direkt abhängig ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zwar ein Parallelismus, jedoch keine direkte Abhängigkeit der Pankreasfunktion von der Leberfunktion besteht; trotzdem kann die Durchführung des Sekretin - Pankreozymin - Tests bei Patienten mit Leberzirrhose sinnvoll werden, da eine Pankreasinsuffizienz zwar meist hinter den klinisch im Vordergrund stehenden Symptomen der Lebererkrankung zurücksteht (23), aber durch die resultierende Fehlverdauung die Situation für den Kranken zusätzlich verschlechtert wird.

IV. Exkretorische Pankreasfunktion bei chronischen Alkoholikern

1. Häufigkeit von Pankreasschäden durch Alkohol

Bei der Untersuchung von 37 chronischen Alkoholikern kann MEZEY (44) in fast der Hälfte der Fälle (44 %) eine gestörte Pankreasfunktion nachweisen, jedoch normalisierte sich das Ergebnis der durchgeführten Sekretin - Tests mit der Dauer der Abstinenz. Auch SUN (57) beobachtet bei 12 von 21 chronischen Alkoholikern (57 %) einen anormalen Sekretin - Pankreozymin - Test. GOEBELL (21) kommt zu der Feststellung, daß klinische Zeichen einer Pankreaserkrankung zwar erst nach 5 - 12 Jahren chronischen Alkoholabusus zu erkennen sind, aber in fast 50 % der Fälle vor dem ersten Pankreatitis - Schub pathologische Funktionstests beobachtet werden können. Er bemerkte, daß chronische Alkoholiker unter den Einwohnern jener Länder, in denen konzentrierte Alkoholika getrunken werden, (U.S.A., Südafrika, Australien u.a.) einen höheren Prozentsatz an Pankreatitiden vorweisen (20 - 40 %) als in Mitteleuropa (6 - 15 %), wo niederprozentige Alkoholika wie Bier und Wein bevorzugt werden. Zusammen mit anderen Untersuchern wie BODE et al. (6) beobachtet er bei Patienten mit chronisch überhöhtem Alkoholkonsum besonders dann eine eingeschränkte Pankreasfunktion, wenn bis kurz vor der Untersuchung getrunken wurde.

DINOSO (12) dagegen kann nach Zugrundelegen der eigenen Normalwerte nur bei 3 von 70 Patienten mit chronischem Alkoholabusus (0,4 %) eine Erniedrigung der untersuchten Parameter im Pankreassaft feststellen; nach seinen Angaben sind die Gründe hierfür unter anderen eine Abstinenz über 4 - 8 Wochen vor der Untersuchung. In der vorliegenden Arbeit zeigte das Gesamtkollektiv der chronischen Alkoholiker eine Einschränkung in 37 % der Fälle, wovon nur 15 % auf die Alkoholiker ohne Pankreatitis und 59 % auf solche mit manifester Pankreasschädigung entfielen.

Speziell für das Volumen finden BODE und GOEBELL mit BASTIAN (6) eine Erniedrigung bei einem Drittel der untersuchten Alkoholiker; auch in einer anderen Arbeit (22) können sie signifikante Einschränkungen der sezernierten Menge Pankreassaft beobachten. AMMANN (2) dagegen gibt für chronische

Alkoholiker ein schwach erhöhtes Volumen an ($\bar{x} = 0,9 \text{ ml / kg}$), und DINOSO (12) kann lediglich in einem einzigen Fall eine Verminderung der Sekretionsmenge feststellen. Dies stimmt auch mit dieser Arbeit überein. Die chronischen Alkoholiker ohne Pankreasschädigung schieden eine überwiegend normale Menge Pankreassaft aus; nur die Patienten, die sich zusätzlich eine Pankreatitis zuzogen, zeigten eine 36 %ige Verminderung der Duodenalsaftsekretion.

Für die Bikarbonat - Konzentration können GOEBELL et al. (22) eine Einschränkung bei 22 von 32 Patienten (69 %) feststellen; AMMANN (2) gibt eine Verminderung um durchschnittlich 32 % an, während BODE (6) bei chronischen Alkoholikern eine 50 %ige Erniedrigung der Bikarbonat - Konzentration beobachtet. DINOSO (12) kann dagegen nur bei 6 von 70 Patienten (8,5 %) derartige Veränderungen feststellen, was mit dieser Untersuchung gut übereinstimmt: nur die schweren Fälle von Alkoholismus mit Pankreatitis zeigten eine signifikante Einschränkung um 29 % des Mittelwertes Gesunder, aber im Gesamtkollektiv wurden durchschnittlich nur 15 % weniger Bikarbonat sezerniert.

Die Proteasen Trypsin und Chymotrypsin zeigen nach Meinung von AMMANN (2) und GOEBELL (20) eine empfindliche Reaktion auf Proteinmalnutrition, wie sie oft bei Alkoholikern vorkommt; einen direkten Zusammenhang mit chronischem Äthylismus kann aber auch CARLSSON (11) nicht nachweisen, da er die Trypsin - Ausscheidung nach standardisierter Testmahlzeit nur bei einem von 18 Patienten erniedrigt findet. Diese Arbeit läßt eine Einschränkung der Trypsin- und Chymotrypsin - Ausscheidung nur bei chronischen Alkoholikern mit Pankreatitis erkennen; wegen der großen Streuung der Meßwerte kann jedoch keine eindeutige Aussage gemacht werden.

Deutlicher sind die Veränderungen in der Amylase - Sekretion zu beurteilen. Schon GOEBELL (20) kann bei 64 % seiner Patienten Störungen in der Ausscheidung dieses Enzyms feststellen, und auch AMMANN (2) findet die Amylase - Sekretion von Alkoholikern um 32 % erniedrigt.

DINOSO (12), der eine Gruppe von Patienten erst nach 4 - bis 6- wöchiger Alkoholkarenz einem Sekretin - Pankreozymin - Test unterzog, kann derartige

Veränderungen nicht beobachten. Die Amylase - Ausscheidung war nur bei zwei von sieben Patienten erniedrigt. Eine vorwiegend leichte Insuffizienz (5 % durchschnittlich) zeigt die vorliegende Untersuchung für chronische Alkoholiker ohne manifeste Pankreasschäden; eine zusätzliche Entzündung der Bauchspeicheldrüse verringert die Amylase - Sekretion zusehends - der Abfall der Meßwerte beträgt durchschnittlich 56 % -, sodaß sich für das Gesamtkollektiv eine 30 %ige Einschränkung der Amylase - Ausscheidung ergibt, was den oben erwähnten Größenordnungen anderer Untersucher durchaus entspricht.

Auch die Ausscheidung an Lipase scheint mehr als die Proteasen durch chronischen Alkoholabusus beeinflußt zu werden. GOEBELL (20) findet sie gegenüber den anderen Enzymen am stärksten vermindert, er beschreibt mit BODE et al. (22) eine Einschränkung bis auf nahezu ein Drittel der normalen Lipase - Ausscheidung. Für die Alkoholiker ohne Pankreatitis kann hier nur in zwei von 8 Fällen von mangelnder Sekretion dieses Enzyms gesprochen werden, jedoch verschlechtert sich die Funktion der Bauchspeicheldrüse nach Äthanol - induzierter Pankreatitis deutlich; insgesamt 30 % weniger als normal wurden ausgeschieden.

Zusammenfassend muß man sagen, daß trotz jahrelangem Alkoholabusus die Pankreasfunktion durchaus normal sein kann, wenn nicht zusätzlich andere Faktoren, wie z.B. Eiweißmangelernährung, hinzukommen. Bei chronischen Alkoholikern ohne klinische Anzeichen einer Pankreasveränderung können die Amylase- und Lipase - Ausscheidung sowie die Bikarbonat - Konzentration isoliert vermindert sein. Bei stärker geschädigtem Pankreas mit Parenchymuntergang verliert die Insuffizienz ihren reversiblen Charakter. Trotz Abstinenz, die sonst zu sofortigem Anstieg der Meßwerte führt, bleiben signifikante Einschränkungen der Bikarbonat - Konzentration und der Enzymausscheidung erhalten.

2. Zur Wirkung von Äthanol auf die Bauchspeicheldrüse

Besonders GOEBELL (20) hat sich mit diesem Problem auseinandergesetzt. Es gibt zwei Wege, auf denen der Alkohol die Bauchspeicheldrüse erreicht:

1. enteral über Magen und Duodenum, 2. parenteral durch das Blut. Beide Möglichkeiten können zu direkter Schädigung der Zellen führen oder Mechanismen auslösen, die indirekt eine Irritation des Pankreasgewebes hervorrufen.

zu 1.) Alkohol im Magenantrum setzt neben HCl direkt Gastrin frei, das die Parietalzellen zu neuer Salzsäurebildung stimuliert (21). Säure und Alkohol können bei längerer Einwirkung eine Gastritis und Duodenitis erzeugen; durch letztere entsteht ein Spasmus des Sphincter ODDI.

Wie HALL (28) nachweist, wird ebenfalls durch Alkohol im Antrum über vermehrte Säurebildung die Freisetzung von zusätzlichem Sekretin und Pankreozymin gefördert. Eine Vermehrung der sezernierten Menge Pankreassaft, die durch den oben erwähnten Sphincterspasmus zurückgehalten wird, führt dadurch zur Sekretstauung und zum Ödem der Bauchspeicheldrüse. Hierdurch kommt es schließlich zur Zerstörung von Drüsengewebe und zur Entzündung.

zu 2.) HALL (28) beobachtet nach Injektion von Äthanol i. v. einen Abfall der Volumen- und Enzym - Sekretion nach 60 Minuten, d. h. zum Zeitpunkt des höchsten Alkoholspiegels im Blut. LÖWENFELS (40) ist gegensätzlicher Meinung: er kann eine Stunde nach intravenöser Injektion von Alkohol einen Anstieg in der Volumen- und Amylase - Sezernierung feststellen, vermutet aber durch Alkohol verstärkte nervale Reflexe im Gastrointestinaltrakt. Nach den Arbeiten von GOEBELL (21) kann man unter der direkten Wirkung des Äthanol auf das Pankreas eine toxische Schädigung, insbesondere der differenzierten acinären und centroacinären Zellen verstehen, die im Zusammenwirken mit weiteren Noxen zum Parenchymschaden bzw. zur akuten oder chronischen Pankreatitis führt. Unter " weiteren Noxen " ist als bedeutendster Faktor die Eiweißmangelernährung zu erwähnen.

Bis zu 70 % des Kalorienbedarfs kann ein chronischer Alkoholiker durch Äthanol decken; der restliche Kalorienbedarf wird meist mit Kohlenhydraten bestritten, um eine Sättigung zu erzielen, oder die Zufuhr weiterer Nahrungsmittel bleibt aus, es kommt zu Unterernährung. Der relative oder absolute Mangel an Eiweiß, besonders an essentiellen Aminosäuren, führt an der Bauchspeicheldrüse,

die einen hohen Proteinumsatz besitzt - 2 bis 5g / d werden in den Darm abgegeben - rasch zu isolierten Enzymausfällen.

Bei längerer Dauer ist er als Teilursache für die Entstehung einer chronisch calcifizierenden Pankreatitis anzusehen.

Die besondere Empfindlichkeit des Pankreas für Eiweißmangelzustände resultiert in einer Reduktion des Enzymproteins, unabhängig von der Stimulierung, jeweils genau an die Ernährung angepaßt (20).

Auch V. GOIDSENHOVEN (24) und MEZEY (44) bestätigen einerseits die toxische Wirkung des Alkohols, machen aber auf die genauso entscheidenden Folgen einer Mangelerkennung aufmerksam; der letzte Untersucher konnte allein durch proteinreiche Diät trotz weiterer Gabe von Alkohol die Pankreasaffektionen der betreuten Patienten beseitigen, und DINOSO (12) schließlich kann nur durch Alkoholkarenz und Spezialdiät bei allen untersuchten Patienten eine Wiederherstellung der gestörten Pankreasfunktion erzielen.

Untersuchungen von GIESEKING zur Funktion der Parotis (19), die parallel zu den vorliegenden durchgeführt wurden, bestätigen diese Vorstellungen weitgehend. Alkoholiker mit pathologischem Pankreastest weisen meist auch anormale Speichelsekretion auf; jedoch werden schwere Funktionsstörungen auch bei der Parotis erst bei weitgehender Zerstörung des sezernierenden Parenchyms oder Obstruktion der Ausführungsgänge zu erkennen sein. Die Ergebnisse von GIESEKING zeigen nur zum Teil ein paralleles Verhalten der beiden Verdauungsdrüsen. Auch für Funktionsstörungen der Parotis wird eine direkte toxische Schädigung durch Äthanol in Verbindung mit schlechter Ernährung als Grund angegeben.

Diese und andere Feststellungen lassen deutlich werden, daß eine Eiweißmangelernährung als gleichwertiger Faktor in der Ätiologie der alkoholinduzierten Pankreasinsuffizienz angesehen werden muß.

F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Vom European Pancreatic Club wurde 1971 in Brüssel ein standardisiertes Verfahren zur Analyse des Pankreassaftes vorgeschlagen (" Multi Center Study "). Nach dieser Methode wurde an 58 Personen eine Pankreas - Funktionsprüfung vorgenommen.

Geprüft wurden Flüssigkeitsbildung, Bikarbonat - Konzentration- und -Ausscheidung, sowie die sezernierte Menge an Trypsin, Chymotrypsin, Lipase und Gesamtprotein sowohl nach einmaliger Injektion von Sekretin als auch nach kombinierter Infusion eines Gemisches von Sekretin und Cholecystokinin - Pankreozymin. Die beschriebene Untersuchung wurde zunächst an 33 klinisch gesunden Probanden verschiedener Altersstufen vorgenommen. Zusätzlich wurden 13 chronische Alkoholiker und 12 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Genese dem Test unterzogen.

2. Die Meßwerte des Normalkollektivs (Mittelwerte und Variationsbreiten) bildeten die Basis für die Festlegung der Normalgrenzen des exokrinen Pankreas Gesunder und dienten zur Beurteilung der Patientenkollektive. Bei den Patienten mit Leberzirrhose hatten insgesamt 45 % einen anormalen Pankreasfunktionstest, wenn man auch Erhöhungen über die Norm berücksichtigt. Eine eingeschränkte Funktion wiesen 36 % dieses Kollektivs auf; 30 % der Patienten mit Alkoholzirrhose und 43 % derjenigen mit kryptogenen Formen hatten erniedrigte Meßwerte, hauptsächlich für die maximale Bikarbonat - Konzentration (durchschnittlich - 20 %) und die Enzymausscheidung (im Mittel - 36 %). Die Flüssigkeitsbildung war dagegen bei 50 % der Zirrhosen um 38 % erhöht.

Insgesamt bei 37 % der Patienten mit chronischem Alkoholabusus konnte eine eingeschränkte Pankreasfunktion festgestellt werden. Der größere Anteil von Funktionseinbußen entfiel dabei auf Patienten mit zusätzlicher Pankreatitis in der Anamnese (59 %), während nur bei 15 % der Alkoholiker ohne manifesten Pankreasschaden eine Erniedrigung der Parameter festgestellt werden konnte, wovon hauptsächlich die Amylase- und Lipase - Ausscheidung betroffen war.

3. An mehreren Beispielen werden die Unterschiede in den Untersuchungsmethoden der Bauchspeicheldrüse hervorgehoben und die Bedingungen für einen optimalen, standardisierten Pankreasfunktionstest genannt.

4. Beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher wird eine allgemeine Erhöhung der Meßergebnisse bemerkt, zurückzuführen auf die stärkere Wirksamkeit der Hormonpräparate Sekretin und Cholecystokinin - Pankreozymin, die vom Karolinska Institutet in Stockholm (GIH - Research - Unit) bezogen wurden.

Die Flüssigkeitsbildung bei Gesunden ist erhöht, während die Meßwerte für die Bikarbonatkonzentration mit anderen Arbeiten übereinstimmen. Ein zahlenmäßiger Vergleich der maximalen Enzymausscheidung kann wegen der Unterschiede in den Labormethoden nicht vorgenommen werden. Der Anstieg des Gehalts an Gesamt - Protein wird auch von anderen Untersuchern bestätigt.

5. Ein Vergleich der Größenordnung von Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bei Patienten mit Leberzirrhose ergibt gute Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Untersucher. Nur die Proteasen Trypsin und Chymotrypsin zeigen höhere Stabilität als in vergleichbaren Untersuchungen, als empfindlichste Parameter erweisen sich Amylase und Lipase sowie die Bikarbonat - Konzentration.

Die Zusammenhänge zwischen Leberparenchymschaden und Pankreasinsuffizienz werden dargestellt: eine Gleichzeitigkeit in der Schädigung von Leber und Pankreas kann festgestellt werden, eine Korrelation zwischen Ausmaß der Leberschädigung und Grad der Pankreasinsuffizienz wird nicht angenommen.

6. Die Ergebnisse anderer Untersucher für die exokrine Pankreasfunktion chronischer Alkoholiker werden im Wesentlichen bestätigt. Durch die Trennung des Gesamtkollektivs in Alkoholiker mit und ohne Pankreatitis kann das Anfangsstadium einer Pankreasinsuffizienz durch Äthanolabusus dargestellt werden. Es resultiert in isoliertem Abfall der Enzyme Amylase und Lipase bei sonst normalen Parametern (" Enzymdissoziation "). Von diesem Stadium aus ist durch Abstinenz und ausreichende Ernährung eine Normalisierung möglich. Nach Erläuterung der direkten und indirekten Äthanolwirkung auf die Bauchspeicheldrüse wird auf die Bedeutung einer Eiweißmangelernährung hingewiesen.

G. LITERATUR

- 1) Agren, G. und Lagerlöf, H.:
" The secretin - test of pancreatic function in the diagnosis of pancreatic disease "
Acta med. Scand. 40: 224 - 271 (1936)
- 2) Amman, R.:
" Fortschritte in der Pankreasfunktionsdiagnostik "
Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1967)
- 3) Bartelheimer, H., Maring, H. und H.-J. Stimming:
" Quantitative fraktionierte Pankreassaftuntersuchungen bei Pankreas- sowie Gallenwege- und Lebererkrankungen "
Klin. Wschr. 33: 160 - 174 (1955)
- 4) Beisenherz, G., H.-J. Boltze, Th. Bücher, R. Czok, K.-H. Garbade, E. Meyer - Arendt, G. Pfeleiderer:
" Diphosphofruktose - Aldolase, Phosphoglyceraldehyd - Dehydrogenase, Milchsäure - Dehydrogenase, Glycerophosphat - Dehydrogenase und Pyruvat - Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang "
Z. f. Naturforschung 8 b: 555 (1953)
- 5) Bedi, B. S., H. T. Debas, A. E. O. Wasunna, B. F. Buxton und I. E. Gillespie:
" Secretin and cholecystokinin / pancreozymin in combination in the inhibition of gastric acid secretion "
GUT 12: 968 - 972 (1971)
- 6) Bode, Ch., Goebell, H. und R. Bastian:
" Zur Störung der exkretorischen Pankreasfunktion bei chronischen Alkoholikern mit und ohne Leberzirrhose "
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75 : 629 (1969)
- 7) Bode, Ch., Zelder, O. Z., Goebell, H., Neuberger, H. O.:
" Choleresis induced by Sekretin : Distinctly increased response in cirrhotics "
Scand. J. Gastroent. 7 : 440 - 443 (1972)
- 8) Bode, Ch., Strohmeyer, G.:
" Cholerese und Choleretika bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege "
Leber, Magen, Darm 4 : 65 - 71 (1974)
- 9) Bordalo, O.:
" Quelques aspects de la sécrétion exocrine du pancréas "
Cahier de Medicine 11 : 1047 - 1053 (1970)

- 10) Bynum, T. E.:
" Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarettesmoking "
GUT 13 : 361 - 365 (1972)
- 11) Carlsson, C. und Dehlin, O.:
" Pancreatic exocrine function and D - Xylose - Test in patients with
chronic alcoholism "
Acta med. Scand. 191 : 477 - 480 (1972)
- 12) Dinoso, V. P. (jr.):
" Pancreatic exocrine function in chronic alcoholics "
Gastroenterology 61 : 559 - 561 (1971)
- 13) Dreiling, D. A. und Janowitz, H. D.:
" The measurement of pancreatic secretory function " in " Exocrine
Pancreas ", Ciba Foundation Symposium,
Little, Boston (1961), p. 225
- 14) ebendort:
" Standardisation of function tests "
p. 302
- 15) Dubarry, J. J.:
" Pancreatic intubation under secretin and pancreozymin. A propose of
56 cases "
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 60 : 448 - 489 (1971)
- 16) Figarella, A.:
" La Lipase " in
Vie Medicine 47 : 494 (1966)
- 17) Forell, M. M., Stahlheber, H. und M. Otte:
" Lebererkrankungen und exokrine Pankreasfunktion "
Dtsch. med. Wschr. 32: 1413 - 1416 (1967)
- 18) Friedman, A. J., Hackensack, N. J., Lu K. Cheng u. N. J. Paramus:
" Pancreatic function in portal cirrhosis "
Am. J. Gastroent. 35: 492 - 498 (1961)
- 19) Giesecking, H. V.:
" Über das Sekretionsverhalten der Parotis im Vergleich zum exkretorischen
Pankreas bei chronischen Alkoholikern und Patienten mit Leberzirrhose "
Dissertation Marburg in Vorbereitung
- 20) Goebell, H.:
" Zum Sekretionsverhalten der normalen und geschädigten Bauchspeichel-
drüse "
Habilitationsschrift Marburg 1969

- 21) Goebell, H.:
" Alkoholwirkung am exokrinen Pankreas "
Der Internist 10: 265 - 268 (1969)
- 22) Goebell, H., Bode, Ch., Bastian, R., Strohmeyer, G.:
" Klinisch asymptotische Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas
bei chronischen Alkoholikern "
Dtsch. Med. Wschr. 15: 808 - 814 (1970)
- 23) Goebell, H., Bode, Ch., Lepler, U., Martini, G. A.:
" Funktionsuntersuchungen des exokrinen Pankreas bei Leberzirrhosen •
verschiedener Ätiologie, Hämochromatose und nach portocavelem Shunt "
Acta hepatosplenol. 18: 437 - 452 (1970)
- 24) van Goidsenhoven, G. E., W. J. Henke, J. B. Vacca und W. A. Knight, jr.:
" Pancreatic function in cirrhosis of the liver "
Am. J. Dig. Dis. 8: 160 - 173 (1963)
- 25) Goldberg, D. M. und Wormsley, K. G.:
" Trypsin and Chymotrypsin determinations in human duodenal aspirate
under the influence of continous secretin - pancreozymin - stimulation as
an aid in the diagnosis of pancreatic disease "
J. clin. path. 24: 478 (1971)
- 26) Gross, J. B., M. W. Comfort, E. E. Wollaeger und M. H. Power:
" External pancreatic function in primary parenchymatous hepatic
disease as measured by analysis of duodenal contents before and after
stimulation with secretin "
Gastroenterology 16: 151 - 161 (1950)
- 27) Grossmann, M.:
" Dose of secretin required for maximal response "
Gastroenterology 60: 157 - 158 (1971)
- 28) Hall, F. W.:
" Substrate differentiation of human pancreatic and salivary
alpha - amylases "
(Am. J.) Dig. Dis. 15: 1031 - 1038 (1970)
- 29) Hanscom, D. H. und Littmann, A.:
" The output of protein after pancreozymin, a test of pancreatic function "
Ann. intern. Med. 66: 721 (1967)
- 30) Hartley, R. C., E. E. Gambill und W. H. J. Summerskill:
" Pancreatic volume and bicarbonate output with augmented doses of
secretin "
Gastroenterology 48: 312 - 317 (1965)

- 31) Henriksen, F. W. und Möller, S.:
" Effect of secretin on the pancreatic secretion of protein "
Scand. J. Gastroent. Suppl. 9: 181 - 187 (1971)
- 32) Henriksen, F. W.:
" Maximal versus submaximal pancreatic function tests "
Gastroenterology 62: 504 - 505 (1972)
- 33) Hodes, M. E.:
" Carbon dioxide content (titrimetric) "
In: Reiner, M. : Standard Methods of clinical Chemistry
Academic Press Inc., New York 1953, Vol. I
- 34) v. d. Hoeden, R., A. Delcourt und P. Algoet:
" Le test sécrétine - pancréozymine, recherche d' un paramètre
significatif "
Acta gastroent. Belg. 34: 34 - 45 (1971)
- 35) Hummel, B. C.:
" A modified spectrophotometric determination of chymotrypsin, trypsin
and thrombin "
Canad. J. Biochem. 37: 1393 (1955)
- 36) Jacobs, W. H., T. Chaudhuri und L. I. Pickering:
" Present status of the secretin test "
Miss. Med. 69: 33 - 35 (1972)
- 37) Jamieson, J. D. und Palade, G. E.:
" Synthesis, intracellular transport and discharge of secretory proteins
in stimulated pancreatic exocrine cells "
J. Cell. Biol. 50: 135 - 158 (1971)
- 38) Kirshbaum, J. D. und Shure, N.:
" Alcoholic cirrhosis of the liver "
J. Lab. Clin. Med. 28: 721 - 731 (1943)
- 39) Leroy, J., J. A. Morisset und P. D. Webster:
" Dose - related response of pancreatic synthesis and secretion to
cholecystokinin - pancreozymin "
J. Lab. Clin. Med. 78: 149 - 157 (1971)
- 40) Lowenfels, A. B., B. Masih, T. C. Y. Lee und M. Rohmann:
" Effect of intravenous alcohol on the pancreas "
Arch. Surg. 96: 440 - 441 (1968)

- 41) Magee, D. F.:
" Inhibition of gastric secretion by intestinal hormones "
Gastroenterology 60: 159 - 161 (1971)

- 42) Makhluof, G. M. und Blum, A.:
" An assessment of models for pancreatic secretion "
Gastroenterology 59: 896 - 908 (1970)

- 43) Meyer, J. H., L. J. Spingola und M. I. Grossman:
" Endogenous cholecystokinin potentiates exogenous secretin
on pancreas of dog "
Amer. J. Physiol. 221: 742 - 747 (1971)

- 44) Mezey, E., E. Jow, R. E. Slavin und F. Tobon:
" Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism "
Gastroenterology 59: 657 - 664 (1970)

- 45) Morisset, J. A. und Webster, P. D.:
" In vitro and in vivo effects of pancreozymin, urecholine, and cyclic
AMP on rat pancreas "
Am. J. Physiol. 220: 202- 208 (1971)

- 46) Mott, C., H. Sarles, O. Tiscornia und L. Gullo:
" Inhibitory action of alcohol on human exocrine pancreatic secretion "
(Am. J.) Dig. Dis. 17: 902 - 910 (1972)

- 47) Nahrwold, D. L.:
" Secretion by the common duct in response to secretin "
Surg. Forum 22: 386 - 387 (1971)

- 48) Neuberger, H. O.:
" Untersuchungen zur Cholerease bei Patienten mit und ohne Erkrankungen
der Leber oder Gallenwege "
Dissertation Marburg 1973

- 49) Poggenpohl, S. M.:
" Zur Frage der Veränderung des Pankreas bei Leberzirrhose "
Virchows Arch. Path. Anat. 196: 466 - 500 (1909)

- 50) Rick, W. und Stegbauer, M.:
in H. u. W. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse,
2. Auflage Weinheim (1970)

- 51) Rick, W.:
" Zur Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas "
Acta gastroent. belg. 28: 389 - 400 (1965)

- 52) Sarles, H.
zitiert nach Goebell (20)
- 53) Schaumlöffel, E:
persönliche Mitteilung
- 54) Skillman, J. J.
" Role of the liver in secretin inactivation "
Am. J. Physiol. 202: 347 - 348 (1962)
- 55) Sobel, H. J. und Waye, J. D.:
" Pancreatic changes in various types of cirrhosis in alcoholics "
Gastroenterology 45: 341 - 344 (1963)
- 56) Steinhaus, F.:
" Über das Pankreas bei Leberzirrhose "
Dtsch. Arch. Klin. Med. 74: 537 - 576 (1902)
- 57) Sun, D. C. H. und Tattory, C. A.:
" Pancreatic function studies in asymptomatic chronic alcoholics "
Gastroenterology 42: 771 (1962)
- 58) Sun, D. C. H.:
" Normal values for pancreozymin - secretin - test "
Gastroenterology 44: 602 - 606 (1963)
- 59) Vagne, M, L. Descos, C. Trepo, M. J. Aulagnier und C. Desvignes:
" La sécrétion hydrobicarbonatée du pancréas après administration de
sécrétine par injection unique et perfusion continue chez l'homme "
Acta gastroent. Belg. 34: 17 - 25 (1971)
- 60) Wormsley, K. G.:
" A comparison of the response to secretin, pancreozymin, and a combination of these hormones, in man "
Scand. J. Gastroent. 4: 413 - 417 (1969)
- 61) Wormsley, K. G.:
" The response to infusion of a combination of secretin and pancreozymin in health and disease "
Scand. J. Gastroent. 4: 623 - 632 (1969)
- 62) Wormsley, K. G.:
" Further studies of the response to secretin and pancreozymin in man "
Scand. J. Gastroent. 6: 343 - 350 (1971)

- 63) Worning, H.:
" The pancreatic secretion of amylase as compared to the amylase
concentration in the intestinal contents after ingestion of a meal "
Scand. J. Gastroent. 6: 257 - 260 (1971)
- 64) Zieve, L. und Mulford, B.:
" Secretion of pancreatic enzymes; III. Response of patients with cirrhosis
to secretin and pancreozymin "
Am. J. Dig. Dis. 12: 303 - 309 (1967)

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Bock, Bode, Castenholz, Dimroth, Enghardt, Haan, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Kling, Koch, Korb, Kühnel, Milzner - Schwarz, Niemeyer, Nöth, Oemig, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupeć, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz - Moormann, Schnell, Scriba, Seidel, Spröggel, Walcher.

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Bode darf ich für die freundliche Überlassung des Themas und die sachkundige Anleitung bei der Abfassung der Dissertation meinen Dank sagen.

Ebenso gebührt mein Dank Herrn Dr. med. H.-K. Dürr für die wesentliche Unterstützung bei den Untersuchungen, und Frl. B. Beckmann für die gewissenhafte Assistenz bei der Laborarbeit.

Lebenslauf

Am 27. Februar 1949 wurde ich als Sohn des Handlungsreisenden Wilfried Haase und seiner Ehefrau Helga, geb. Gronert, in Braunschweig geboren.

Vom Frühjahr 1955 an besuchte ich die Volksschule Ottmerstraße in Braunschweig, von der ich 1959 nach bestandener Aufnahmeprüfung zur Gaußschule, einem mathematisch - naturwissenschaftlichen Gymnasium, überwechselte. Dort legte ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ab und begann, zunächst als Student der Naturwissenschaften, mein Studium an der Philipps - Universität in Marburg.

Nach einem Semester konnte ich durch eine erfolgreiche Klausur den Wechsel zum Studium der Zahnheilkunde vollziehen.

Am 30.9.1969 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 25.3.1971 die zahnärztliche Vorprüfung. Die zahnärztliche Prüfung habe ich am 14.12.1973 nach elf Semestern erfolgreich ablegen können.

Seit dem Frühjahr 1972 arbeite ich im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik der Philipps - Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Bode an meiner Dissertation.

